

PD Dr. med. Harald Prüß

Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis Neuropsychiatrische Autoimmunerkrankungen



■ Urologie/Andrologie

- | Chronische Blaseninfektionen
- | Klinefelter Syndrom
- | Harnleiterstenose



■ Innovative Therapien

- | Kaltplasma-Technologie
- | Nicht-invasiver wireless tDCS-Stimulator



■ Augenheilkunde

- | Presbyopie „Microlens-Inlay“
- | Entzündliche Augenerkrankungen

- 03 ■ **Wie hilft D-Mannose bei chronischen Blasenentzündungen der Frau?**
Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Wiedemann
- 06 ■ **Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis / Therapieoption Immunapherese**
PD Dr. med. Harald Prüß
- 09 ■ **Faktor X-Mangel – eine sehr seltene Form der Hämophilie – therapeutische Optionen**
Dr. med. Günter Auerswald
- 12 ■ **Aktuelle Entwicklungen in der Migränetherapie am Beispiel monoklonaler Antikörper**
Priv.-Doz. Dr. med. Jan Hoffmann
- 15 ■ **Die Idiopathische Lungenfibrose (IPF)**
PD Dr. med. Claus Neurohr
Dr. med. Gabriela Leuschner
- 18 ■ **Harnleiterstenose – Ursachen, Diagnostik und Therapieoptionen**
Dr. med. Alfons Gunnemann
- 21 ■ **Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern – Optimierte Diagnostik und Therapie mit einem Eventrecorder**
Dr. med. Thomas Gaspar
- 24 ■ **Nicht-invasive Stimulation des menschlichen Gehirns – Gegenwart und Perspektiven**
Prof. Dr. med. Michael Nitsche
Prof. Dr. med. Agnes Flöel
Dr. rer. medic. Daria Antonenko
- 27 ■ **Das Klinefelter Syndrom und seine klinischen Folgen**
Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
- 29 ■ **Der eigenverantwortliche Patient – Sinn und Nutzen von Selbst-Tests**
- 30 ■ **Die Presbyopie: Neue Möglichkeiten zur Behandlung der Altersweitsichtigkeit**
Prof. Dr. med. Gerd Auffarth
- 33 ■ **Kaltplasmathherapie zur Behandlung chronischer Wunden**
PD Dr. med. Markus J. Barten
Dr. rer. nat. Bernd Stratmann
- 36 ■ **Das trockene Auge – eine Übersicht**
Dr. med. Bianka Sobolewska
Prof. Dr. med. Manfred Zierhut



Liebe Leser,

die Fortschritte in Forschung und Lehre sind immens und in jedem Fall im Sinne der betroffenen Patienten.

Was bis vor einigen Jahren noch fehl-, gar nicht oder als „psychisch bedingt“ diagnostiziert wurde, lässt sich im Jahre 2017 oftmals differentialdiagnostisch als somatisch identifizieren. Als ursächlich werden Autoimmunerkrankungen, virale Infektionen, bestimmte genetische Dispositionen oder hormonelle Dysfunktionen verschiedenster Genese diskutiert.

Schwerstkranken Patienten dürfen wieder auf ein gesundes und normales Leben hoffen, wie es aktuell Studien der Charité zur Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis belegen. PD Dr. med. Harald Prüß beschreibt in seinem Fachbeitrag die verheerenden Folgen einer autoimmun bedingten Hirnentzündung. Bei dieser Form der Enzephalitis wird das Gehirn durch körpereigene Antikörper angegriffen.

Im Liquor der betroffenen Patienten finden sich Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor, der für das normale Zusammenspiel der Synapsen erforderlich ist. Bei einer Autoimmun-Enzephalitis kommt es in kürzester Zeit zu schwerem Gedächtnisverlust, Psychosen, epileptischen Anfällen, Bewegungsstörungen und zu weiteren psychiatrischen Symptomen.

Diese folgenschwere neurologische Erkrankung bedarf neben der richtigen Diagnostik einer adäquaten Therapieoption durch einen geschulten Neurologen. Die häufig verordneten Psychopharmaka und Gesprächstherapien sind bei dieser Patientenklientel wenig hilfreich – wenn nicht sogar kontraindiziert. Experten fordern in diesem Zusammenhang ein Umdenken in der Psychiatrie. Eine anfängliche Differential- und Labordiagnostik mit einer gezielten Fahnung nach Antikörpern sollte bei der beschriebenen Symptomatik die Basis einer jeden psychiatrischen Untersuchung darstellen, um eine mögliche Autoimmun-Enzephalitis sicher ausschließen zu können.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.

Durch die Kombination von neuester Technik
und ökologischen Materialien sowie dem
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 30.000 Ex.

Forum Sanitas liegt der Landesbibliothek der
Westfälischen Wilhelms Universität Münster
als Pflichtlektüre vor.

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien
33719 Bielefeld
33818 Leopoldshöhe, Tel. 05208.958898
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Dr. rer. medic. D. Antonenko, Dr. med. G. Auerswald
Prof. Dr. med. G. Auffarth, PD Dr. med. M. Barten
Prof. Dr. med. A. Flöel, Dr. med. Th. Gaspar
Dr. med. A. Gunnemann, PD Dr. med. J. Hoffmann
Dr. med. G. Leuschner, PD Dr. med. C. Neurohr
Prof. Dr. med. M. Nitsche, PD Dr. med. H. Prüß
Dr. med. B. Sobolewska, Dr. rer. nat. B. Stratmann
Apotheker Alexander Thrull, PD Dr. med. A. Wiedemann
Prof. Dr. med. M. Zierhut, Prof. Dr. med. M. Zitzmann

Layout

Bonifatius GmbH, Druck|Buch|Verlag, Paderborn
Elke Brosch, Michael Meermeyer|prepress
forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer

Webdesign

Heiko Garzosch

Webmaster|Internetservice

Heiko Garzosch, h.garzosch@forum-sanitas.com

Bezug|Verteilung

Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH,
Karl Wegener (Tel. 05251.153220)

Copyright

Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf.
Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art sind
– auch lediglich auszugsweise – nur mit Genehmi-
gung der Chefredaktion oder der jeweiligen Autoren
gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig.
Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen
nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar.
Für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bild-
material wird keine Haftung übernommen

Titelbild

© Antikörper „Biotest AG“

© Bild unten rechts „Universitätsklinikum Heidelberg“

Wie hilft D-Mannose bei chronischen Blasenentzündungen der Frau?

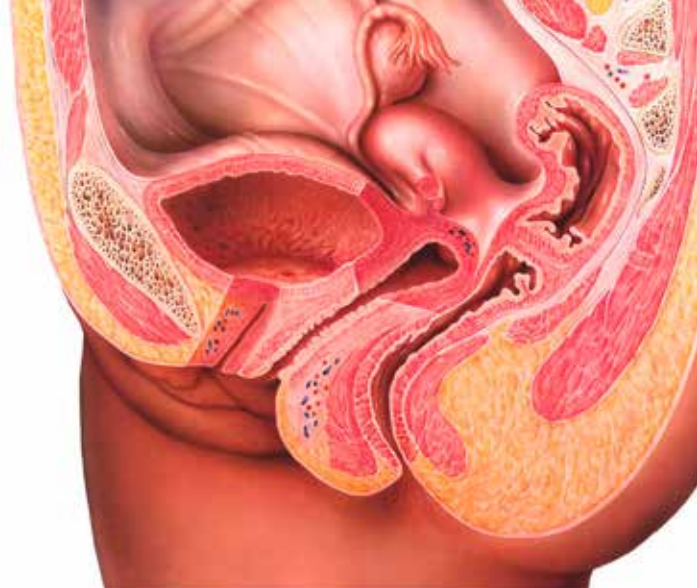


Abb. Anatomie des unteren Harntraktes der Frau: Von Urologen als „anogenitales Grenzgebiet“ bezeichnet.

Eine neue und nebenwirkungsfreie Natursubstanz

Warum sind Blasenentzündungen ein Frauenthema?

Fast jede zweite Frau erleidet in ihrem Leben einmal eine Blasenentzündung – manche Frauen häufiger, manche Frauen chronisch und / oder rezidivierend. Die Erfahrung lehrt, dass besonders die ersten Entzündungen mit starkem Brennen, Schmerzen im Unterbauch, häufigem und drängendem Harndrang und manchmal sogar mit Urinverlust einhergehen. Der Urin kann schlimmstenfalls blutig aussehen – ein Alarmsignal. Grund für die Häufigkeit von Blasenentzündungen ist die besonders kurze Harnröhre der Frau. Nur drei Zentimeter liegen zwischen „Außenwelt“ und „Innenwelt“ – zudem liegt die Harnröhrenöffnung im Scheidenvorhof noch in unmittelbarer Nähe zur Darmöffnung, so dass Darmkeime leicht einwandern können.

Damit Darmkeime nicht in die Harnröhre bzw. die Blase eindringen können, hat die Natur vorgesorgt: „Gute“ Scheidenbakterien (Döderleinflora) produzieren Milchsäure und sorgen für ein saures, bakterienfeindliches Milieu. Mit Aufnahme sexueller Aktivität und nach den Wechseljahren ändert sich die körpereigene Abwehrsituation und es kommt häufiger zu Infektionen.

Wird eine junge Frau sexuell aktiv, kommt zu der mechanischen Komponente des Verkehrs auch noch eine chemische: Damit Spermien überleben können, „puffert“ das Ejakulat vor allem mit dem Prostatasekret den sauren Scheiden-pH-Wert, um den Spermien das Überleben bei ihrem Weg zur Eizelle hinauf zu sichern – ein günstiger Moment für Darmbakterien, eine Blasenentzündung zu verursachen. Um die Fruchtbarkeit zu gewährleisten, erlaubt sich also der weibliche Organismus einen „schwachen Moment“. So ist bekannt, dass bei jeder Frau bei jedem Verkehr Keime in die Blase gelangen. Ob daraus eine Infektion wird oder diese ohne Schaden anzurichten wieder ausgespült werden, liegt an der Abwehrkraft der Blasenschleimhaut mit ihren Antikörpern und der Art und Aggressivität der eingedrungenen Darmkeime. Manche Bakterien aus der Gruppe der Coli-Keime tragen „Haftfüße“, mit denen sie sich ähnlich einem Gekko an einer Wand festhalten können – ein Ausspülen

wird unmöglich. Andere Keime können in die Schleimhaut der Blase eindringen und dort „unter der Oberfläche“ überleben – eine chronische Harnwegsinfektion ist entstanden.

Behandlungsmöglichkeiten der akuten und chronischen Blasenentzündung

Eine akute Blasenentzündung wird heute meistens mit einem Antibiotikum behandelt (Einmaltherapie, 3 oder höchstens 5 Tage). Damit lässt sich ohne weitere Maßnahmen eine Blasenentzündung zu 90 Prozent erfolgreich behandeln. „Komplikationen“ der Antibiotika-Therapie wie Durchfälle oder Scheidenpilz sind bei einer kurzen und einmaligen Anwendung eigentlich nicht zu erwarten. Kritisch zu sehen ist eine Eigenbehandlung mit frei verkäuflichen Präparaten wie Cranberry-Extrakten. Diese Pflanzenstoffe haben ihren Platz in der Prophylaxe, nicht aber in der Behandlung von Blasenentzündungen.

Cranberry, Meerrettich-Extrakte, Goldrutenkraut und andere wirken zumeist über eine Veränderung des Säuregrades des Urins, was dem Aufkommen einer Infektion vorbeugen kann.

Neu und mit einem völlig anderen Wirkprinzip eine gute Ergänzung z. B. zu anderen Maßnahmen: D-Mannose. Dieser Zucker besetzt die Stellen an der Blasenschleimhaut, die die Darmbakterien mit ihren Haftfüßen nutzen, um nicht ausgespült zu werden. Die Schleimhautwand wird „glatt“, die Erreger der Blasenentzündung rutschen ab und können leicht ausgespült werden (s. u.). Medizinisch umstritten und von nicht gesichertem Wert ist die „Impfung“ gegen Darmbakterien. Zwei Produkte sind auf dem Markt, von denen eines ausschließlich gegen Coli-Keime wirksam sein soll, das andere gegen verschiedene – aber auch nicht alle – Keime gerichtet ist. Voraussetzung für eine solche durch die Präparate ausgelöste Stimulation des Immunsystems ist also die Kenntnis des Erregers mittels einer Kultur im Fachlabor. Die Studienlage zu den beiden selbst zu bezahlenden Produkten ist schwach – dies ist der Grund dafür, dass viele Ärzte von dieser „Impfung“ wenig halten.

Eine Behandlung einer manifesten Infektion ist damit nicht sicher möglich, wohl aber eine „Rezi-



Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Wiedemann

Die D-Mannose wird vom Körper nicht wie herkömmlicher Zucker verwertet und hat keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel und ist somit auch für Menschen mit Diabetes gut geeignet.

Die besondere physiologische Bedeutung der D-Mannose besteht darin, dass sie die winzigen Härchen, mit denen sich die Bakterien an der Blasenwand festkrallen, unbrauchbar machen. Die Bakterien können sich nicht mehr festhalten und werden zusammen mit der D-Mannose ausgeschwemmt.

Das Natural D-Mannose Produkt des deutschen Anbieters „Zein Pharma“ bietet höchste Qualität aus Birke. Preiswerte Produkte auf dem Markt werden häufig aus Mais hergestellt. Die Herkunft der D-Mannose lässt sich mithilfe des Xylose und Glukose Gehalts nachweisen. Xylose ist ein für Birke typischer Zucker, in Mais kommt er nicht vor. Hingegen kommt Glukose in Mais, aber nicht in Birke vor. Vor allem bei Mais werden häufig gentechnisch veränderte Pflanzen für den Anbau genutzt. Ob dies für den Menschen gesundheitliche Folgen haben kann, ist noch unklar, jedoch wollen viele Menschen bereits bewusst auf gentechnisch veränderte Organismen verzichten. Bestimmt man den Gehalt der beiden Zuckerarten in D-Mannose, ist der Ursprung festzustellen. Das in Deutschland produzierte D-Mannose Produkt wird ausschließlich aus hochwertigem Birkenholz produziert – mit Analysezertifikat.

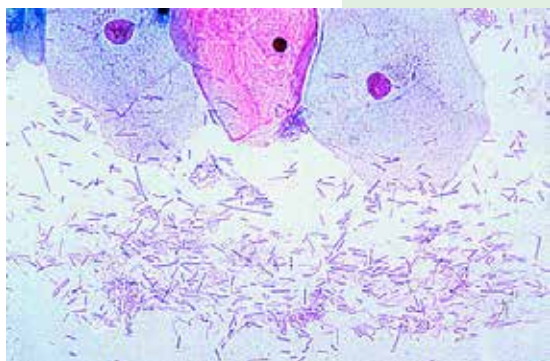


Abb.: Milchsäure-Bakterien („Döderlein-Bakterien“, nach ihrem Entdecker, dem Frauenarzt Albert Döderlein benannt) im Abstrich. Kleine, „Mikado-artige“ Stäbchen. Oben im Bild: Scheidenwandzellen

divrophylaxe“. Diese gibt es mit den genannten pflanzlichen Produkten, aber auch mit chemischen Substanzen, die den Urin ansäuern. Auch eine „Antibiotikaprophylaxe“ ist möglich. Hier werden wirksam getestete Antibiotika entweder über einen längeren Zeitraum z. B. von 3 – 6 Monaten gegeben oder im Intervall – etwa alle 3 Wochen – eingenommen. Elegant bei Frauen, die einen Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr bemerkt haben: „Die Pille danach“ – direkt nach dem Verkehr wird die Blase entleert und einmalig eine Tablette eines Antibiotikums genommen. In diesem Moment ist die Zahl der eingedrungenen Bakterien noch gering



Dr. Wiedemann im Gespräch.

Häufige Fragen aus der Sprechstunde

Welche Behandlungsmethoden gibt es, was kann die Patientin selbst tun, was ist von Pflanzenpräparaten zu halten – häufige Fragen, die im Folgenden beispielhaft beantwortet werden:

Warum bekomme ich ständig Blasenentzündungen? Sind das immer neue Infektionen?

Viele Frauen kennen das Problem: „Jedes Mal“ nach dem Geschlechtsverkehr brennt das Wasserlassen, der Harndrang kommt alle paar Minuten und wenn dann kein Antibiotikum eingesetzt wird, wird der Urin blutig... Mit der Zeit bestimmt die Angst vor der nächsten Blasenentzündung das Denken und Handeln – und es schwindet die Lust. Warum kommt es überhaupt zu wiederkehrenden Blasenentzündungen? Handelt es sich um Neu-Infektionen? Oder geht die erste Infektion erst gar nicht weg? Heute wissen Mediziner sicher, dass „rezidivierende“ Blasenentzündungen eher in einer hartnäckigen und tiefer als früher angenommenen Besiedelung der Schleimhaut der Blase zu bewerten sind. Coli-Bakterien können sich nach dem „intraurethral bacterial colonies“ – Konzept von Spaulding nicht nur „in der Blase“ aufhalten, sondern auch in die Schleimhaut einwandern und sich

in den Schleimhaut-Zellen vermehren. Geht so eine Zelle unter, ergießt sich eine Bakterienkolonie wieder in die Blase und eine neue Infektionswelle läuft ab (s. Abb.)

Ich bekomme Blasenentzündungen immer nach dem Geschlechtsverkehr – woran liegt das?

Keime werden bei jeder Frau und jedem Geschlechtsverkehr in die Blase „einnassiert“. Dieser normale Vorgang bedeutet, dass Keime aus dem Scheidenvorhof der Frau in die Blase gelangen können. Im Scheidenvorhof, dem „Vestibulum“ halten sich häufig auch ein paar von der gesunden Scheiden-

flora kontrollierte Stuhlkeime auf. Diese Coli-Bakterien und verwandte Arten können dann in der Blase haften bleiben, sich dort vermehren und geradezu „ansiedeln“.

Auf jeden Fall sollte aber auf atypische Praktiken und Spermien-abtötende Verhütungszäpfchen oder Gele verzichtet werden. Diese können die natürliche Scheidenflora stören. Besonders analer Verkehr mit anschließendem vaginalen Einführen führt natürlich zu einer massiven Keimverbreitung. Auch riskant: Verkehr während der Regelblutung. In dieser Phase ist die körpereigene Milchsäureflora der Scheide alleine durch die Blutung geschwächt, so dass das Infektionsrisiko höher ist.

Hilft mehr Hygiene?

Ein „Zuviel“ an Hygiene führt eher dazu, dass die natürliche Scheidenflora aus Milchsäure-Bakterien (sog. Döderlein-Flora) reduziert wird. Das ist sogar eher schädlich, weil eine natürliche Abwehrbarriere unterdrückt wird. Auf Seife sollte zugunsten milder auf den Scheiden-pH-Wert abgestimmter Waschlotionen verzichtet werden.

Gibt es eine Impfung gegen Blasenentzündungen?

Ist der Erreger der Blasenentzündung bekannt, kann ein Präparat, das die Abwehr stärken soll, danach ausgesucht werden. Es gibt eine Impfung in Tablettenform, ein weiteres Präparat muss intramuskulär injiziert werden. Es handelt sich um Präparationen von abgetöteten Bakterien, die das körpereigene Immunsystem stimulieren sollen. Nicht jedes Präparat wirkt gegen jeden Erreger. Voraussetzung ist, dass dieser in einer Kultur identifiziert wurde. Gemeinsam ist allen Produkten, dass sie von der Krankenkasse nicht übernommen werden. Die Datenlage ist hier eher dünn; es gibt einige wenige Studien mit wenigen Frauen.

Ist eine Prophylaxe mit Antibiotika sinnvoll?

Eine vorbeugende Einnahme mit Antibiotika ist gut dokumentiert. Möglich ist die Einnahme als „Pille danach“ (Einnahme nach Geschlechtsverkehr), regelmäßig etwa alle 2 – 3 Wochen als Einmaltherapie oder niedrig dosiert jeden Abend. Nebenwir-

und die geringe Antibiotika-Dosis reicht, Schlimmeres zu verhüten. Diese Therapieform beinhaltet aber auf lange Sicht die Entwicklung von Resistenzen. Bei Frauen nach den Wechseljahren werden gerne lokale Östrogen-Cremes eingesetzt, um die spröde und trocken gewordenen Schleimhäute zu verbessern. Nebenwirkungen wie Brustspannen, Zwischenblutungen oder Thrombosen wie unter Östrogentabletten sind bei der lokalen Anwendung nicht zu befürchten. Alle beschriebenen Maßnahmen senken die Häufigkeit von Blaseninfektionen – zumeist auf weniger als 50 % der Episoden ohne Prophylaxe.

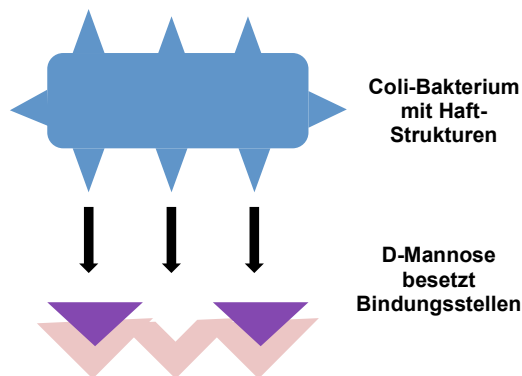


Abb.: Wirkweise von D-Mannose: Die Blasenschleimhaut (im Bild rosa dargestellt) besitzt Bindungsstellen, an denen Bakterien „andocken“ können. D-Mannose hat eine ähnliche Struktur wie Coli-Bakterien und besetzt diese Bindungsstellen. Ein „Anhaften“ der Bakterien an der Schleimhaut wird verhindert, Coli-Bakterien können leichter ausgespült werden und führen – einmal eingedrungen – nicht zur Blasenentzündung.

kungen wie Durchfall oder Scheidenpilz sind nicht zu befürchten, wenn hier Medikamente zum Einsatz kommen, die nur im Urin einen Wirkspiegel entfalten und nicht in anderen Organen oder Körperflüssigkeiten nachweisbar sind. Gute Erfahrungen haben Urologen auch mit der sog. „kalkulierten Selbsttherapie“ gemacht. So ist bekannt, dass eine beginnende Blasenentzündung mit nur einer einzigen Antibiotikatablette behandelt werden kann.

Mein Urologe hat mir Östrogensalbe verordnet – wie ist das zu verstehen?

Bei Frauen mit trockenen Schleimhäuten nach den Wechseljahren kann dies der Auslöser von wiederkehrenden Infekten sein. Hier hilft ein nur lokal wirkendes Östrogenpräparat, das die Schleimhaut und auch die Vaginalflora wieder aufbaut. Gewarnt werden muss vor Versuchen, die Vaginalflora durch „Döderlein-Vaginal-Kapseln“ oder selbst hergestellte „Joghurt-Tampons“ zu stärken oder wieder aufzubauen. Eine sichere Wirkung ist hier nicht belegt. Liegt ein lokaler Östrogenmangel vor, helfen auch lokal eingebrachte Bakterien nichts. Problematisch: Frauen, die Brust- oder Gebärmutterhalskrebs hatten/ haben, dürfen keine Östrogensalben anwenden. Hier stellt die sog. „hormonfreie Vaginalpflege“ mit östrogenfreien Pflege-Gels eine sinnvolle Alternative dar.

D-Mannose soll sehr gut und ohne Nebenwirkungen helfen. Wie ist das Wirkprinzip und was gibt es für Erfahrungen aus der täglichen Praxis?

Tatsächlich blockiert dieser eher als Nahrungsmittel zu wertende, spezielle Milchzucker die Bindungsstellen von Bakterien in der Blase – diese können sich nicht festhalten und werden schneller wieder ausgespült. In einer Studie war D-Mannose genauso wirksam wie eine Dauerprophylaxe mit einem Antibiotikum – aber frei von Nebenwirkungen. Besonders elegant: Der Wirkmechanismus ist damit ganz anders als der von Antibiotika (diese töten die Bakterien ab) oder von Cranberries (diese verändern den Säuregrad des Urins und schaffen so ein bakterienfeindliches Milieu). Damit eignet sich D-Mannose übrigens auch besonders gut für eine Kombi-

nations-Prophylaxe. D-Mannose kann auf unbegrenzte Zeit eingenommen werden, ohne Nebenwirkungen befürchten zu müssen. Täglich 4 Kapseln, also insgesamt 2 Gramm Mannose, unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit sind einzunehmen.

Im Fall einer akuten Blasenentzündung kann die Dosierung über einen Zeitraum von 2 Wochen erhöht werden.

Eine individuell dosierbare Alternative zu den Kapseln ist das D-Mannose Pulver. Dieses eignet sich besonders für Menschen, die das Schlucken von Kapseln als unangenehm empfinden. Die D-Mannose kann einfach in Wasser, Tee oder auch Joghurt eingemischt werden. Dabei ist es wichtig, genaustens auf die Qualität der auf dem Markt und im Internet angebotenen D-Mannose Produkte zu achten. Es ist auch ein in Deutschland hergestelltes natürliches Produkt mit „Reinheitsgebot“ und Analysezertifikat erhältlich.

Ich soll wegen meiner Blasenentzündungen eine Blasenspiegelung bekommen. Warum und was erwartet mich?

Eine Blasenspiegelung bei einer Frau stellt etwa eine gleich starke Belästigung wie eine normale gynäkologische Untersuchung dar. Schmerzen sind nicht zu erwarten. Der Einblick in die Blase hilft aber, krankhafte Ursachen für wiederkehrende Blasenentzündungen aufzudecken und auch das Ausmaß einer Blasenentzündung zu erfassen. Diese zusätzliche Diagnostik ist für die Art und Dauer der Behandlung wichtig.

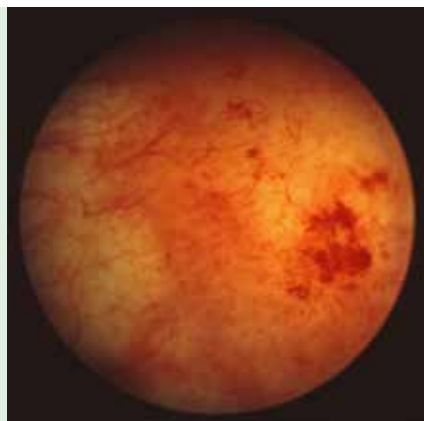


Abb.: Schwere Blasenentzündung mit vermehrten Blutgefäßen (links), flächenhafter Rötung (mittig) und Einblutungen (rechts im Bild).

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Wiedemann

Klinik für Urologie, Chefarzt
Ev. Krankenhaus Witten gGmbH
Pferdebachstraße 27
58455 Witten
Tel.: 02302/175-0
Fax.: 02302/175-2075
<http://www.evk-witten.de>

■ Deutsche Kontinenz Gesellschaft e.V.

Geschäftsstelle
Friedrichstraße 15
60323 Frankfurt
www.kontinenz-gesellschaft.de

■ ZeinPharma Germany GmbH

Industriestraße 29
64569 Nauheim
www.zeinpharma.de
Kundenservice@zeinpharma.de
Tel.: 06152/18778-0
Fax: 06152/18778-29

Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Therapieoption Immunapherese

Die Fortschritte in der modernen Neurologie sind immens: Krankheiten können sicher diagnostiziert und behandelt werden, die vor weniger als einem Jahrzehnt noch als psychisch bedingt oder unheilbar galten beziehungsweise gar nicht diagnostiziert wurden. Das gilt insbesondere für die neue Gruppe der autoimmunen Enzephalitiden. Etliche Patienten haben erfahren dürfen, wie die nun mögliche Diagnose Heilung brachte und einen langen Aufenthalt in der Psychiatrie beendete.



PD Dr. med. Harald Prüb

Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist erst seit 2007 bekannt. Der damals in Philadelphia tätige Arzt Prof. Josep Dalmau betreute eine junge Frau, die an einer neu aufgetretenen Psychose litt, epileptische Anfälle hatte und wegen zunehmender Verschlechterung auf der Intensivstation behandelt werden musste. Er gab den Liquor der Patientin auf den Hirnschnitt einer Ratte und entdeckte, dass darin Antikörper schwammen, die nicht – wie sonst für Antikörper üblich – Viren oder Bakterien attackieren, sondern gesundes Hirngewebe. Weitere Forschungen zeigten sehr schnell, dass sich diese Antikörper gegen ein wichtiges Eiweiß in der Oberfläche von Nervenzellen richten, den so genannten NMDA-Rezeptor. In den vergangenen Jahren haben wir gelernt, dass diese schwere Form einer Hirnentzündung keine Seltenheit, sondern sogar die häufigste autoimmune Enzephalitis ist. Diese schwere neurologische Erkrankung tritt besonders bei jungen Frauen und Kindern auf. Wie bei Sarah B. (siehe Fallbeispiel) entwickeln die Patienten relativ akut ein Psychosyndrom; fühlen sich verfolgt, haben Halluzinationen. Die meisten Betroffenen werden zunächst stationär psychia-

trisch aufgenommen, da die Symptome an eine Schizophrenie oder so genannte polymorphe Psychose erinnern. Bei ca. 5% der Patienten bleibt es bei psychiatrischen Symptomen, und selbst erfahrene Ärzte denken dann oft nicht an die Möglichkeit einer autoimmunen Hirnentzündung. Wesentlich einfacher ist die Diagnostik bei den Patienten, die im weiteren Verlauf Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle oder Kreislaufprobleme entwickeln: Der hinzugerufene Neurologe wird sicher eine Enzephalitis in seine Befundung einbeziehen und differentialdiagnostisch abklären.

Weitgehend unklar ist in den meisten Fällen, warum es überhaupt zur Bildung der pathogenen NMDA-Rezeptor-Antikörper kommt. Bei ca. der Hälfte der betroffenen erwachsenen Frauen lässt sich ein Ovarial-Teratom nachweisen, ein gutartiger Tumor der Eierstöcke, der auch neuronales Gewebe mit NMDA-Rezeptoren enthält. Offenbar greift das Immunsystem den Tumor an und bildet dabei Antikörper gegen die Rezeptoren, eine wahrscheinlich zunächst sinnvolle Maßnahme in der Abwehr von Krebszellen. Allerdings zirkulieren die gebildeten Antikörper im gesamten Organismus,

Fallbeispiel:

Sarah B. hatte gerade ihr Ingenieursstudium aufgenommen; die ersten Prüfungen erfolgreich hinter sich gebracht – alles sah so aus, als würde die gute Schülerin auch im Eiltempo Richtung Diplom vorankommen. Doch seit ein paar Tagen war etwas anders. Ihre Mutter konnte sie nicht am Telefon erreichen, als Sarah dann abnahm, wirkte sie ängstlich, wiederholte mehrfach die gleichen Fragen, erkundigte sich nach dem Befinden des Opas, der allerdings schon vor zwei Jahren verstorben war.

Einige Tage später erhielt die Mutter einen Anruf von einer Psychiatrie-Station. „Ihre Tochter ist hier auf der ‚Geschlossenen‘, sie hat eine Psychose, wahrscheinlich durch Drogen verursacht“. Nichts Gutes ahnend fährt die Mutter in die Klinik. Auf einem schmutzigen Laken sitzt die Tochter, unbeweglich, das Gesicht wie versteinert, Speichel rinnt aus dem Mund, auf der Stirn stehen Schweißperlen, obwohl es im Zimmer kühl ist. Ab und zu zuckt es im Gesicht, die Augen wirken leer und abwesend. „Dank der Psychopharmaka ist sie jetzt ruhiger und nicht mehr so aggressiv“, sagt die Betreuerin in freundlichem Ton.

Am nächsten Tag steigt die Temperatur, Sarah hat 39,5°C Fieber. Die Ärzte vermuten eine seltene Komplikation der psychiatrischen Medikamente, ein so genanntes malignes neuroleptisches Syndrom,

das die Überwachung auf einer Intensivstation erfordert. Der Stationsarzt der Intensivstation hat einen Verdacht: Eine junge Frau mit einer plötzlich auftretenden Psychose und Fieber, kann das eine Hirnentzündung sein? Sofort wird der Liquor untersucht. Es zeigen sich Entzündungszellen, aber kein Hinweis auf Viren oder Bakterien als Ursache der Entzündung. Dann bleiben nur noch Antikörper, die sich gegen den eigenen Körper richten und im Gehirn Schaden anrichten können. Volltreffer – aus dem Labor kommt der Befund zurück, dass sich im Liquor von Sarah B. Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor finden. Endlich ist mit der richtigen Diagnose eine adäquate Therapie möglich. Die Antikörper müssen schnellstmöglich aus dem Körper entfernt werden. Die Patientin erhält einen zentralen Venenkatheter in eine große Halsvene, über den jeden zweiten Tag eine Blutwäsche erfolgt. Sarah B. wird sich an all dies nicht erinnern können. Grund dafür ist die besondere Bedeutung des NMDA-Rezeptors. Dieser Ionenkanal ist ein zentrales Molekül im Gehirn, das für die richtige Verschaltung von Synapsen verantwortlich ist. Bei einer Störung dieser Übertragung kommt es zu schwerem Gedächtnisverlust, Psychosen, epileptischen Anfällen, Bewegungsstörungen und Atemstillstand. Der gesamte Aufenthalt im Krankenhaus kann nicht in der Erinnerung gespeichert werden, da hierfür normale NMDA-Rezeptoren benötigt werden (s. Schema).

gelangen auch ins Gehirn und führen dort zu einem Abbau der Rezeptoren aus der Nervenzelloberfläche. Wesentlich seltener sind Tumore bei Männern und Kindern. Bei einigen Patienten konnten Viren, allen voran das Herpes-simplex-Virus Typ 1, als Ursache der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis nachgewiesen werden. In den meisten Fällen bleibt die Ursache allerdings unklar, und weitere Forschung ist erforderlich, um die Entstehung der Autoantikörper besser zu verstehen und ggf. in Zukunft sogar verhindern zu können.

Mittlerweile ist die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis auch längst nicht mehr die einzige Form einer autoimmunen Hirnentzündung, die eine Psychose imitieren kann. Auch gegen andere Eiweiße der Nervenzelloberfläche kommen Antikörper vor und führen zu Störungen der normalen neuronalen Funktion. Das Bild der klinischen Symptome kann dabei von Schlafstörungen und Halluzinationen bis hin zu Verwirrtheit, Wesensänderungen und autistischen Verhaltensweisen führen (Tabelle). Offenbar ist diese Erkrankungsgruppe auch nicht ausschließlich auf den Menschen beschränkt. Hunde und Katzen können ebenfalls eine durch Antikörper verursachte Hirnentzündung entwickeln. Bekanntestes Beispiel aus dem Tierreich ist der Eisbär Knut, der vor Hunderten Zuschauern im Berliner Zoo an den Folgen eines epileptischen Anfalls im Rahmen einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis starb.

Jeder Mediziner sollte beim plötzlichen Auftreten einer Psychose zuerst an die Möglichkeit einer autoimmunen Enzephalitis denken. Wir konnten in einer systematischen Studie einige Faktoren identifizieren, die hilfreiche Warnzeichen für eine Enzephalitis als Ursache von Psychosen darstellen (Herken et al. 2017). Dazu gehören vegetative Störungen (Herzrhythmus-, Blutdruck- und Atemstörungen), unwillkürliche Bewegungen im Gesicht oder an den Extremitäten, Veränderungen des Bewusstseins, besonders schnelle Verschlechterung der Psychose, epileptische Anfälle, begleitende Kopfschmerzen, Muskelsteifigkeit und Verkrampfung des ganzen Körpers (Katatonie), aber auch Auffälligkeiten im MRT des Gehirns oder Entzündungszeichen im Liquor. Unter Berücksichtigung dieser „red flags“ lässt sich die Zeit bis zur richtigen Diagnose verkürzen, indem schnellstmöglich eine Testung auf die pathogenen Antikörper erfolgt.

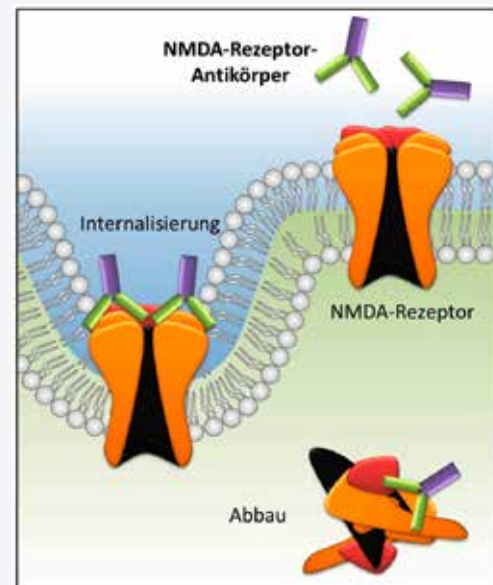
Diese frühe Antikörpersuche ist vor allem deshalb so wichtig, weil der rasche Beginn einer ausreichend aggressiven Immuntherapie klar mit einer besseren Prognose assoziiert ist, und damit einer zügigen Genesung des Patienten.

Wenn die erforderlichen Therapieoptionen wie Blutwäsche und ggf. weitere Immuntherapien schnellstmöglich verordnet werden, dann ist bei drei Viertel der Patienten eine oftmals dramatische Besserung möglich.

Prinzipiell stehen zwei Verfahren der extrakorporalen Blutwäsche zur Entfernung der Antikörper zur Verfügung, die als effizient und sicher gelten. Der Patient erhält dazu einen venösen Katheter,

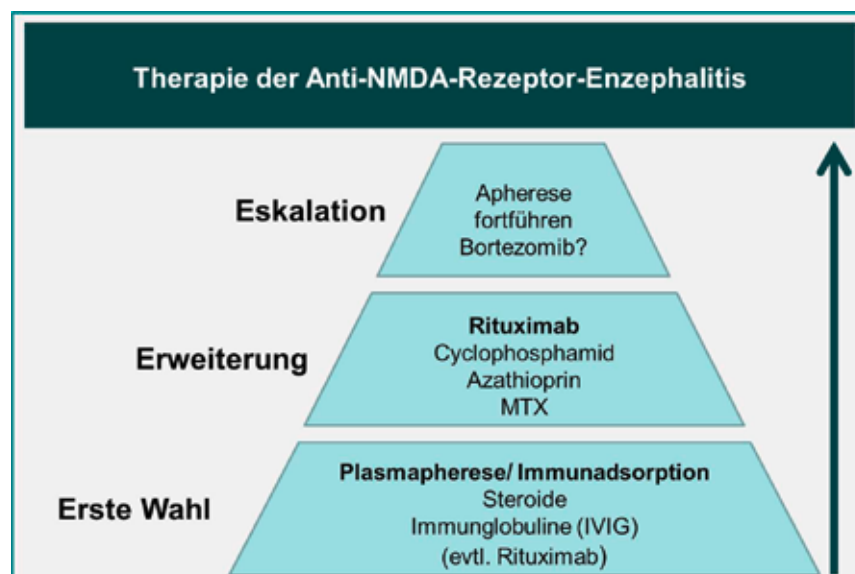
Schema: NMDA-Rezeptor-Internalisierung durch Autoantikörper

Der NMDA-Rezeptor ist ein wichtiger Ionenkanal in der Zellmembran von Nervenzellen im Gehirn. Die normale Aktivität des Rezeptors erlaubt die Weiterleitung von elektrischen Signalen über Synapsen, wodurch erst die Funktion von Lernen, Gedächtnis, Psyche und Affektkontrolle möglich wird. Bei Patienten mit einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis binden krankmachende Antikörper an den nach außen ragenden Teil des Rezeptors, führen zu einer Internalisierung des Ionenkanals, der im Inneren der Zelle abgebaut wird. Dadurch ist die normale elektrische Funktion des Neurons schwer gestört. Die betroffenen Patienten leiden an vielen neuropsychiatrischen Symptomen, z.B. Wesensänderungen, Reizbarkeit, Demenz, Kreislaufstörungen oder Halluzinationen.



häufig in eine große Halsvene, über den er im zweitägigen Abstand für mehrere Stunden an eine Apheresemaschine angeschlossen wird. Die Maschine trennt die festen Bestandteile des Blutes (z.B. rote Blutkörperchen oder Immunzellen) von den flüssigen Bestandteilen (Blutplasma). Die Plasmapherese entfernt dann das Plasma, in dem auch die Antikörper und viele weitere Eiweiße schwimmen. Das entzogene Volumen wird durch Albuminlösungen oder humanes Frischplasma ersetzt. Die Immunadsorption ist selektiver und entfernt die Antikörper durch Bindung an eine Adsorbentsäule, das restliche Plasma kann in den Körper zurückgegeben werden. Beide Verfahren der therapeutischen Apherese kommen bei unterschiedlichen neurologischen Autoimmunerkrankungen routinemäßig zum Einsatz, z.B. dem Guillain-Barré-Syndrom oder der Myasthenia gravis. Bei Autoimmun-

Therapie der
Anti-NMDA-Rezeptor-
Enzephalitis



Informationen

■ **PD Dr. med. Harald Prüb**
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Arbeitsgruppe „Autoimmune Enzephalopathien“ und

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Charité-Sprechstunde für Enzephalitis & Paraneoplasien:
https://neurologie.charite.de/fuer_patienten/ambulante_behandlung/

Angehörige und Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis bieten praktische Hilfestellung an und vermitteln Kontakte:
www.anti-nmda-rezeptor-enzephalitis.de

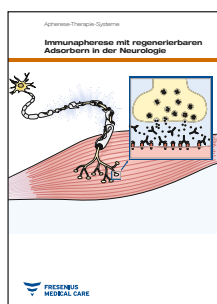
Arbeitsgruppe für Autoimmune Enzephalopathien am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin:
<https://www.dzne.de/standorte/berlin/forschergruppen/pruess.html>

Das Deutsche Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis bietet Expertenrat und wissenschaftliche Kooperationen:
www.generate-net.de

Der berühmteste Patient mit einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, der Berliner Eisbar „Knut“:
<https://www.nature.com/articles/srep12805>

■ **Fresenius Medical Care**
61352 Bad Homburg
Tel.: ++49 (0) 6172 609 0
<http://www.freseniusmedicalcare.com>
www.fmc-ag.com
www.fmc-deutschland.com

Broschüre:



Autoimmune Hirnentzündungen durch pathogene Antikörper gegen neuronale Oberflächen

Ziel-Antigen	Klinische Zeichen und Besonderheiten
NMDA-Rezeptor	Psychose, schizophreniformes Syndrom, Katatonie, Dyskinesien, epileptische Anfälle, Koma, vegetative Störungen, häufig junge Frauen, Ovarialteratome
LGI1	Limbische Enzephalitis, Verwirrtheit, Wesensänderung, Hyponatriämie, Demenz, faziobrachiale dystone Anfälle, häufig ältere Männer
Caspr2	Hyperexzitabilität, Schlafstörungen, limbische Enzephalitis mit Neuro-myotonie = Morvan-Syndrom, Gedächtnisstörungen
Glycin-Rezeptor	Verhaltensänderungen, Hyperreflexie/-reflexie, stiff-person-Syndrom, Psychose
AMPA-Rezeptor	Limbische Enzephalitis, Psychose, epileptische Anfälle, Gedächtnisstörungen, oft Tumore
GABA-B-Rezeptor	Schizophreniformes Syndrom, häufige epileptische Anfälle, Gedächtnisstörungen, gehäuft kleinzelliges Bronchial-Carcinom
mGluR5	Psychose, Amnesie, Verhaltensstörungen, mit Non-Hodgkin-Lymphom = Ophelia-Syndrom
DPPX	Limbische Enzephalitis, Myoklonien, Hyperexzitabilität, häufig erhebliche gastrointestinale Symptome

Abkürzungen: NMDAR: N-methyl-D-aspartate-receptor; Lgi1: Leucine-rich glioma- inactivated protein 1; Caspr2: Contactin-associated protein-like 2; AMPAR, Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; GABA-B-R: Gamma-aminobutyric acid-B receptor; mGluR5: Metabotroper Glutamaterezeptor 5; DPPX: Dipeptidyl-peptidase-like protein-6

Enzephalitiden mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenstrukturen sind die Antikörper direkt pathogen, daher haben sich die Apheresebehandlungen als Mittel der ersten Therapiewahl etabliert. Laufende Studien sollen klären, wie viele Apheresezyklen am besten geeignet sind, auch die Antikörperspiegel im Liquor weitgehend abzusinken.

Nur bei wenigen Betroffenen mit einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis bleiben schwere Schäden des Gehirns zurück. Einige Patienten überleben diese autoimmun bedingte Hirnentzündung jedoch nicht. Da die Antikörper bei einigen Patienten nur im Liquor und nicht im Blut nachweisbar sind, sollte bei allen Patienten mit einer neu aufgetretenen Psychose eine Lumbalpunktion erfolgen, eine in aller Regel komplikationslose und schnelle Maßnahme mit hoher Aussagekraft bei unklaren neuropsychiatrischen Erkrankungen. Um keine Antikörpervermittelten Psychosen mehr zu übersehen und den Patienten die Option einer kausal behandelbaren psychiatrischen Erkrankung nicht vorzuenthalten, ist eine systematische Testung aller Patienten mit einer neu aufgetretenen Psychose empfehlenswert und sowohl im Sinne der Patienten als auch aus neurologischer Perspektive zu fordern. Der Kostenfaktor tritt auch bei der zeitgleichen Testung auf verschiedene Antikörper in den Hintergrund, wenn in Fällen wie dem von Sarah B. (siehe Fallbeispiel) der Irrweg über die Verdachtsdiagnose einer primär psychiatrischen Erkrankung zu einer Heilung durch Immuntherapie führt. Bei dieser exemplarisch vorgestellten Patientin konnte nach 10 Zyklen der Immunapherese eine deutliche klinische Besserung erreicht werden, die durch die Gabe von Rituximab weiter stabilisiert wurde. Mittlerweile

führt unsere Patientin ihr Studium fort und bemerkt nur noch subtile Zeichen der abgelaufenen schweren Hirnentzündung, wie leichte Konzentrationsstörungen und eine erhöhte Reizbarkeit in stressigen Situationen.

Wissenschaftler vermuten, dass auch noch heute ähnliche Fälle einer Enzephalitis übersehen werden, weil der jeweilige Antikörper erst noch gefunden werden muss. In der Tat werden alle paar Monate neue Antikörper entdeckt, die eine Autoimmun-Enzephalitis auslösen. Daher sollte in klinisch plausiblen Fällen, in denen eine andere Erklärung nicht vollständig schlüssig ist, auch über eine versuchsweise Immuntherapie nachgedacht werden. Solche klinischen Konstellationen könnten akute amnestisch-kognitive Störungen, neu aufgetretene Psychosen, epileptische Anfälle oder Bewegungsstörungen oder erst recht ein entzündliches Liquorsyndrom ohne Nachweis eines infektiologischen Erregers sein. Es bleibt spannend, wie viele neue Antikörper-vermittelte Formen einer Enzephalitis wir in den nächsten Jahren noch zu erwarten haben. Schon jetzt ist klar, dass dieses neue Feld zu einem Paradigmenwechsel zunächst in der Neurologie, mittlerweile aber auch in der Psychiatrie und Psychosomatik, geführt hat. Zu den interessantesten Fragen in der Zukunft wird gehören, warum es überhaupt bei einigen Menschen zur Bildung dieser Autoantikörper kommt, ob auch milde Verlaufsformen mit dem klinischen Bild einer Demenz besser behandelbar werden und welche weiteren Hirnveränderungen noch als autoimmun klassifiziert werden können, die bisher als unheilbar oder psychisch bedingt galten.

Faktor X-Mangel – eine sehr seltene Form der Hämophilie – therapeutische Optionen

Der Faktor X wurde erstmals in den 1950ern von 2 verschiedenen Forschergruppen identifiziert, die beide jeweils einen Patienten mit auffälligen Gerinnungstests publizierten. Die eine Gruppe beschrieb eine 22-jährige Frau (Miss Audrey Prower) mit Menorrhagien, Blutungen nach Zahnextraktionen und nach Tonsillektomie (Mandelopoperation) mit einem abnormalen Thromboplastingenerationstest und einer verlängerten PT. Die andere Gruppe beschreibt einen 36-jährigen Mann (Mr. Rufus Stuart), bei dem sich eine verlängerte aPTT, ein ebenfalls abnormaler Thromboplastingenerationstest und eine verlängerte Russel Viper Venom Zeit (RVVT) zeigte. Auf Grund dieser beiden Beschreibungen wurde der neue Gerinnungsfaktor zunächst Stuart-Prower Faktor genannt und bekam erst einige Jahre später im Jahr 1962 den Namen Faktor Zehn (FX).

Die erbliche Form eines Blutgerinnungsfaktor Zehn (X)- Mangels ist sehr selten. Erblich bedeutet, dass die Störung durch Gene von den Eltern an die Kinder weitergegeben wird. Diese Form des Faktor X-Mangels tritt auf, wenn eines der Gene defekt ist. Das Risiko, dass Eltern ihn an ihre Kinder weitergeben, ist für männliche und weibliche Nachkommen gleich hoch. Der angeborene Faktor X-Mangel gehört zu den seltensten angeborenen Gerinnungsstörungen. Er wird mit variablen Schweregraden vererbt. Schätzungen gehen davon aus, dass die erbliche Form bei einem von 500.000 Menschen auftritt.

Die Erstbeschreibung erfolgte durch Telfer et al. im Jahr 1956. Das Gen, auf dem der Faktor X codiert ist, liegt auf dem Chromosom 13 in der Region 13q34 und hat 8 Exone. Die Inzidenz in der allgemeinen Bevölkerung für den homozygoten Faktor X-Mangel liegt bei 1:500000 bis 1:1000000 (Perry 1997) und in der heterozygoten Form bei 1-4 : 2.000. Die Inzidenz ist höher in Ländern mit Konsanguinität (z.B. Iran, Türkei).

Der Vitamin K-abhängige Faktor X steht an einer zentralen Stelle des Gerinnungssystems. Er wird durch die Faktoren des intrinsischen Systems (Tenase-Komplex bestehend aus Faktor IXa, VIIIa, Phospholipiden und Calcium Ionen) und durch den Gewebe- (Tissue-) Faktor/Faktor VIIa-Komplex des extrinsischen Systems aktiviert. Faktor Xa als Serinprotease bildet mit Faktor Va, Phospholipiden und Calciumionen den Prothrombinase-Komplex, an dem die Aktivierung des Prothrombins (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa) stattfindet. Faktor Va fungiert hier als Cofaktor, der die Aktivierung um das 1000-fache verstärkt.

Wie bei den meisten der seltenen Gerinnungsstörungen wird die richtige Diagnose oft erst spät gestellt, wenn nicht die Familienanamnese einen Hinweis auf einen familiären Faktor X-Mangel ergeben hat. Die ersten Blutungssymptome können

	Blutungen, Anzahl (%) n=187
Ort der Blutung	
Schleimhaut	73 (39,0)
Gelenke	63 (33,7)
Muskeln	26 (13,9)
Sonstiges*	25 (13,4)
Blutungsursache	
Spontan	79 (42,2)
Menorrhagie	61 (32,6)
Verletzung	47 (25,1)
Schwere der Blutung†	
Schwerwiegend	98 (52,4)
Geringfügig	88 (47,1)
Nicht ausgewertet	1 (0,5)

bei schwerem F X-Mangel allerdings schon sehr früh peri- oder postpartal im Sinne einer intrakraniellen Blutung (Hirnblutung) oder Einblutungen ins Rückenmark mit teilweise schwerwiegenden Konsequenzen, auftreten. In einem der größten internationalen Register für Patienten mit angeborenem Faktor X-Mangel (Greifswald Faktor X – Register) bei dem u.a. die ursächliche Mutation der Patienten untersucht wurde, zeigten sich bestimmte Mutationen besonders anfällig für solche postnatalen intrakraniellen Blutungen (Gly380Arg, und eventuell die Mutationen IVS7-1G>A und Tyr-163delAT).

Weitere Blutungssymptome, die bereits im Säuglingsalter auftreten können sind massive Blutungen am Nabelstumpf. Bei männlichen Neugeborenen kann die Blutung nach einer Beschneidung länger dauern als normalerweise. Später finden sich dann häufig Impfhämatome, Schleimhautblutungen und eine vermehrte Hämatomneigung (Neigung zu blauen Flecken). Mit dem Beginn der Aufrichtung können dann vor allem Gelenkblutun-

Arten von Blutungen
Daten aus dem
Greifswald Register



Dr. med. Günter Auerswald

Die Produktion von Coagadex^R beinhaltet drei Schritte der Virusinaktivierung

1. Solvent-Detergent – Verfahren zum Einsatz gegen umhüllte Viren
2. Virusfiltration zur Entfernung kleiner Viren einschließlich nicht umhüllter Viren
3. Abschließende Behandlung mit trockener Hitze (80 °C für 72 Stunden im letzten Behälter), um umhüllte und nicht umhüllte Viren zu deaktivieren.

gen, Blutungen aus der Mundhöhle und Nasenbluten auftreten, desweiteren massives Bluten während oder nach einer Verletzung oder einem chirurgischen Eingriff. Bei einer schwerwiegenden Störung kommt es häufig auch zu spontanen Episoden innerer und äußerer Blutungen. Es kann u. a. zu ausgeprägten Gelenk- und Muskelblutungen, großen Hämatomen (Blutergüsse) sowie Magen-Darmblutungen kommen, die mitunter nur schwer zu beherrschen sind.

Mit Eintreten der Menarche zeigen Frauen dann häufig eine deutlich verstärkte und verlängerte Regelblutung. Bei Frauen mit Faktor X-Mangel, die schwanger werden, besteht ein hohes Risiko für Fehlgeburten in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten und für massive Blutungen während und nach der Entbindung. Frauen mit Kinderwunsch müssen sich über die Risiken einer Fehlgeburt oder einer schweren Blutung während der Entbindung und nach der Geburt des Kindes im Klaren sein.

Ein erworbener Faktor X-Mangel ist nicht so selten und kann durch einen Mangel an Vitamin K entstehen. Der Körper braucht Vitamin K zur Bildung von Gerinnungsfaktoren. Bestimmte Arzneimittel, die die Gerinnung von Blut und die Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen hemmen, wie Warfarin bzw. Coumadin, können auch einen erworbenen Faktor X-Mangel bewirken. Diese Arzneimittel werden als Antikoagulantien oder Gerinnungshemmer bezeichnet. Zu erniedrigten Faktor X-Spiegeln führen desweiteren Lebererkrankungen und die Amyloidose, eine L-Asparaginasetherapie sowie eine Verbrauchskoagulopathie. Die Symptomatik eines erworbenen Faktor X-Mangels reicht von Gelenk- und Schleimhautblutungen sowie postoperativen Nachblutungen bis hin zu Gehirnblutungen.

Bei einer verstärkten Bildung bzw. Aktivierung von Faktor X kommt es in Folge der vermehrten Komplexbildungen zu einem erhöhten Thromboseisiko.

Ein Faktor X-Mangel wird durch eine Blutuntersuchung, den sogenannten Faktor X-Test, diagnostiziert. Dieser Test misst die Faktor X-Aktivität im

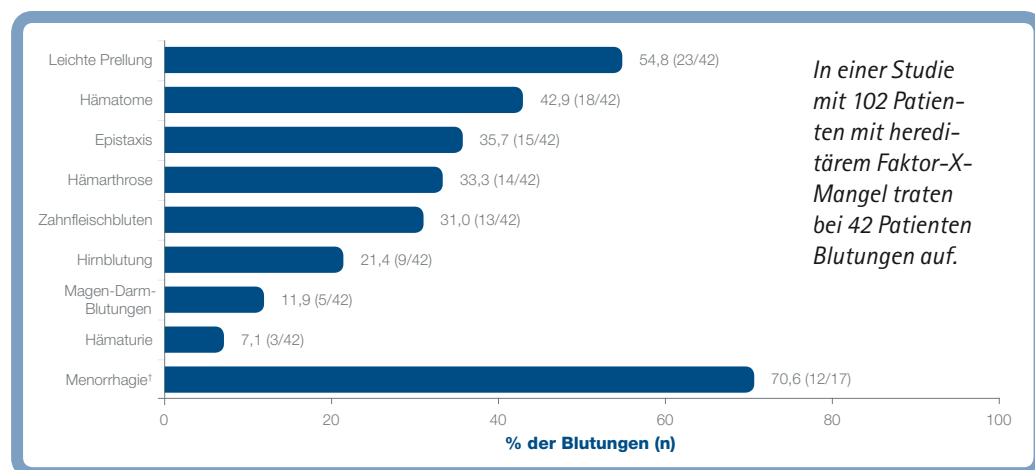
Blut. Es können auch weitere Tests zur Blutgerinnung durchgeführt werden, die sich nicht gezielt auf den Faktor X beziehen, sondern die Zeit bis zur Gerinnung des Bluts messen. Dazu gehören:

- die Thromboplastinzeit (TPZ); bei diesem Test wird ermittelt, wie lange es dauert, bis das Blutplasma (der flüssige Anteil des Blutes) gerinnt. Dazu wird die Reaktion einiger Gerinnungsfaktoren, darunter der Faktor X, gemessen.
- die partielle Thromboplastinzeit (PTT); auch dabei wird die Gerinnungszeit ermittelt, allerdings misst der Test die Reaktion anderer Gerinnungsfaktoren, die vom TPZ-Test nicht erfasst werden. Oft werden beide Tests zusammen durchgeführt.
- die Thrombinzeit; hier wird ermittelt, wie lange zwei bestimmte Faktoren (Thrombin und Fibrinogen) brauchen, um durch ihre Wechselwirkung miteinander ein Gerinnsel zu bilden.

Zur Therapie von Blutungsereignissen beim FX-Mangel werden bisher in der Regel Prothrombin-Komplex-Konzentrate (PCCs) eingesetzt, die allerdings neben einer nicht klassifizierten Menge an Faktor X auch die anderen Faktoren des Prothrombinkomplexes enthalten (wie die Faktoren II, VII und IX). Insbesondere auf Grund der langen Halbwertszeit von Thrombin (FII) kann es bei häufigerer Gabe zu thrombotischen Nebenwirkungen kommen. Eine andere Möglichkeit der Therapie besteht in der Gabe von tiefgefrorenem Frischplasma. Hierbei kann es aber insbesondere bei Kleinkindern zu Volumenproblemen kommen. Eine andere Möglichkeit der Behandlung von Blutungen besteht mit einem nur in der Schweiz zugelassenen Faktor X Konzentrat, das aber auch gleichzeitig F IX enthält.

Seit Anfang 2016 ist erstmals in Deutschland aber auch in Europa ein virusinaktiviertes reines Faktor X Konzentrat (Coagadex^R) der Firma Firma Bio Products Laboratory (BPL) zur Therapie von akuten Blutungen, zur Prophylaxe von Blutungs-

Patienten mit Faktor X-Mangel leiden unter einer schweren und extrem seltenen Erkrankung. Die Symptomatik ist potentiell lebensbedrohlich: Hirnblutung, Blutung des Nabelschnurstumpfes, Epistaxis, Schleimhautblutung, Menorrhagie, Hämarthrose, schwere postoperative Blutung und Blutungen des zentralen Nervensystems. Coagadex^R ist das erste und einzige in Europa zugelassene Arzneimittel speziell zur Behandlung von angeborenem Faktor X-Mangel. Der humane Gerinnungsfaktor X ist indiziert zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungsereignissen und für das perioperative Management von Patienten mit hereditärem Faktor X-Mangel.

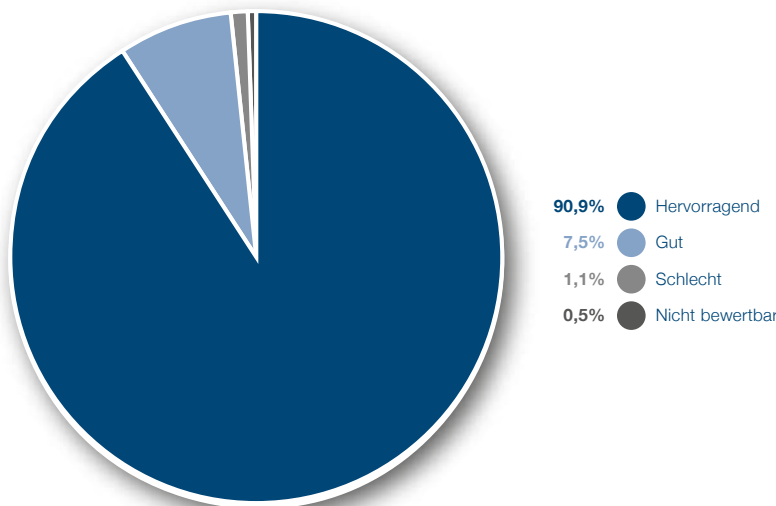


* Profil der Blutungssymptome von 42 symptomatischen Patienten aus verschiedenen Ländern in Europa (Deutschland, Polen und Slowakei) und Lateinamerika (Costa Rica und Venezuela)

† Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter

Tabelle aus dem Greifswald Register

Ergebnisse Patienten- zufriedenheit



ereignissen sowie zur Behandlung bei operativen Eingriffen beim angeborenen F X-Mangel zugelassen. Coagadex[®] ist das erste und einzige Arzneimittel, das speziell für diese seltene Blutungsstörung in Europa bislang zugelassen wurde.

In den USA hatte die US Food and Drug Administration (FDA) diesen Gerinnungsfaktor bereits am 21. 10. 2015 zugelassen.

Coagadex[®] wird aus menschlichem Plasma gewonnen und ist für Personen im Alter von 12 Jahren und älter mit vererbtem Faktor X Defekt für die On-Demand-Behandlung und die Kontrolle von Blutungen angezeigt, sowie für die perioperative Kontrolle von Blutungen bei Patienten mit schwerem und leichtem vererbten Faktor X-Mangel.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Coagadex[®] wurde in zwei multizentrischen, prospektiven Open-Label-Studien gezeigt und auf Grund der Seltenheit dieser Gerinnungsstörung, nicht randomisiert. In der ersten Studie wurden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem erblichen Faktor X-Mangel On-Demand bei spontanen oder traumatischen Blutungen behandelt. In dieser Studie mit 16 Teilnehmern (208 Blutungsepisoden) wurde die Behandlung von spontanen, traumatischen und starken Regel (menorrhagischen) Blutungen ausgewertet.

Die zweite Studie sammelte Daten zu zwei chirurgischen Patienten, die Coagadex[®] perioperativ erhielten. Dazu kamen Operationsdaten von drei Patienten aus der ersten Studie. Für alle 5 chirurgischen Verfahren wurde das Medikament vom Prüfer als ausgezeichnet hinsichtlich der Kontrolle des Blutverlusts während und nach der OP bezeichnet. Alle Patienten, die sich einer größeren Operation unterzogen, wurden mit leichtem Faktor X-Mangel (das heißt Faktor-X-Restaktivität > 5 IU / dL und < 20 IU / dL) diagnostiziert. Ein Patient mit moderatem Mangel und zwei mit schwerem Mangel unterzogen sich kleineren Eingriffen.

Coagadex[®] zeigte sich hierbei in der Kontrolle der Blutungsereignisse bei Teilnehmern mit mittelschwerem bis schwerem vererbten Faktor X Defekt gut wirksam. Es war auch bei fünf Teilnehmern mit leichtem bis schwerem Faktor X-Mangel wirksam, die sich einer Operation unterziehen mussten. Die fünf Personen erhielten das Faktor X-Konzentrat zur perioperativen Kontrolle bei sieben chirurgi-

schen Eingriffen. So konnte der Blutverlust während und nach den Operationen bei den Teilnehmern mit F X-Mangel wirksam kontrolliert werden. Coagadex[®] war sehr gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Rückenschmerzen, Rötung oder Schmerzen an der Stelle der Infusion und Müdigkeit.

Coagadex[®] steht in Packungen von 250 IE und 500 IE als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (aktive Substanz ist Faktor X) zur Behandlung von Patienten mit erblichem Faktor X-Mangel für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen und zur perioperativen Kontrolle zur Verfügung.

Insbesondere bei Kindern mit schwerem Faktor X-Mangel und rezidierten grösseren Blutungsereignissen kann mit Coagadex[®] auch eine prophylaktische Therapie zur Verhütung solcher Blutungen durchgeführt werden. Diese Prophylaxe gilt inzwischen bei schweren Gerinnungsstörungen als Goldstandard. Inzwischen ist eine solche Prophylaxe auch bei Erwachsenen anerkannt, da man erkannt hat, dass jede Gelenkblutung (ob im Kindesalter oder bei Erwachsenen) zu Gelenkschäden führen kann und auch selbst so genannte Mikroblutungen, die gar nicht unmittelbar durch Schmerz, Schwellung oder Bewegungseinschränkung wahrgenommen werden im Verlauf zu schweren Arthropathien führen kann. Jede verhinderte Blutung ist also ein Erfolg für die langfristige Gelenkgesundheit und auch Patienten mit bereits leichten und auch schweren Arthropathien profitieren davon, indem eine zu rasche Verschlechterung des Befundes verhindert wird.

Inzwischen konnte auch gezeigt werden, dass mehrere Patientinnen unter einer prophylaktischen Therapie mit Coagadex[®] eine erfolgreiche Schwangerschaft und eine komplikationslose Entbindung sowie unkomplizierte postpartale Zeit erleben konnten.

Diese gezielte Therapie, die lediglich den verminderten, bzw. fehlenden Gerinnungsfaktor X ersetzen kann, bedeutet für diese seltenen Patienten eine große Verbesserung ihrer Krankheit und ermöglicht ihnen ein weitgehend unbeschwertes Leben mit guter Integration in die Gesellschaft.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Dr. med. Günter Auerswald**
Carl-Schurz-Str. 58
D 28209 Bremen

„Dr. Auerswald ist Mitglied der Deutschen Haemophiliegesellschaft und war dort im ärztlichen Beirat. Er ist Mitglied der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) in Deutschland, Österreich und der Schweiz sowie der American Society of Hematology (ASH) und der International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH). Sein besonderes wissenschaftliches Interesse gilt neben der Hemmkörperhaemophilie den seltenen Blutgerinnungsstörungen wie dem Faktor VII-Mangel, auch Hypoproconvertinämie genannt, und dem Faktor X-Mangel, auch bekannt als Stuart-Power-Syndrom“

Quelle <http://www.bfsh.info>

■ **Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen e.V.**
Marktstraße 50
D-99084 Erfurt
Telefon: 0361 6638260
Telefax: 0361 6638270
kontakt@bfsh.info

■ **Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT) im Universitätsklinikum Bonn**
Dr. med. Georg Goldmann
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Sigmund-Freud-Str. 25,
53127 Bonn
Telefon: +49-(0)-228-287-15188
Telefax: +49-(0)-228-287-14320
24-Notfalltelefon:
+49-(0)-170-2144888

■ **Bio Products Laboratory Limited, Dagger Lane, Elstree, Hertfordshire, WD6 3BX, Großbritannien**
E-Mail: medinfo@bpl.co.uk

■ **BPL Bioproducts Laboratory GmbH**
Dornhofstrasse 34,
63263 Neu-Isenburg
Tel.: +49 (0)6102 81-2324
E-Mail:
germany@bpl.co.uk www.bpl.co.uk



Informationsmaterial für Fachkreise

Aktuelle Entwicklungen in der Migränetherapie am Beispiel monoklonaler Antikörper

Die Migräne ist charakterisiert durch einen ein- oder beidseitig attacken- förmig auftretenden Kopfschmerz, der eine Dauer von 4–72 Stunden aufweist und in der Regel von Übelkeit sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit begleitet wird. Bei ca. einem Drittel der Patienten treten meist vor den Attacken vor- übergehende neuro- logische Ausfälle auf, in der Regel Sehstörungen, die sich üblicherweise innerhalb von 60 Minuten vollständig zurück- bilden.



Priv.-Doz. Dr. med.
Jan Hoffmann

Die Attackenbehandlung erfolgt zunächst mit nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. Acetylsalicylsäure) oder im Falle einer unzureichenden Wirkung mit Triptanen. Bei hoher Attackenfrequenz sollte zusätzlich eine medikamentöse Prophylaxe erfolgen. Hierfür stehen derzeit eine Reihe Medikamente zur Verfügung, die einer Vielzahl von Patienten sehr gut helfen, nicht selten jedoch von Nebenwirkungen begleitet sind.

Mehrere monoklonale Antikörper gegen Calcitonin gene-related peptide (CGRP) oder dessen Rezeptor befinden sich seit Jahren in der klinischen Prüfung zur prophylaktischen Behandlung der Migräne. Dabei zeigt sich, dass diese Substanzen bei der Mehrzahl der Patienten sehr effektiv und sehr nebenwirkungsarm, die monatliche Attackenanzahl reduzieren können.

Prävalenz

Die Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sie betrifft weltweit ca. 6–8 % der Männer und 14–18 % der Frauen. Da die Attacken in vielen Fällen mehrfach im Monat auftreten und die Patienten dann jeweils für 1–3 Tage aufgrund der starken Schmerzen und der ausgeprägten Begleitsymptome einen enormen Leidensdruck haben, kann die Erkrankung große Auswirkungen und Konsequenzen auf die Lebensqualität, das Familienleben und nicht zuletzt auch die berufliche Leistungsfähigkeit der Betroffenen haben. Die dadurch ggf. direkt oder indirekt entstehenden Begleitsymptome wie beispielsweise eine Depression, Trennung, Arbeitslosigkeit, Berufsunfähigkeit gepaart mit Selbstvorwürfen und dem Eindruck, dass das private und berufliche Umfeld die Situation nur sehr eingeschränkt nachempfinden und verstehen kann, ist den meisten Menschen die nicht unter Migräne leiden, leider nicht bewusst und macht die Situation für die Betroffenen nur noch schlimmer. Aus dieser Gesamtsituation und insbesondere vor dem Hintergrund der langen Krankheitsdauer ist die sehr große Global Burden of Disease Study 2015, die weltweit die aus 310 unterschiedlichen Erkrankungen resultierende Behinderung analysiert hat, zu dem Schluss gekommen, dass die Migräne unter allen neurologischen Erkrankungen die längste Behinderungsdauer auf-

weist. Daher ist wichtig ein Bewusstsein dafür zu schaffen, dass Migräne eben nicht nur ein gewöhnlicher Kopfschmerz ist, sondern ein großes gesundheitliches und sozioökonomisches Problem darstellt.

Klinisches Bild

Eine Migräneattacke beginnt in den meisten Fällen mit einer Prodromalphase. Diese kann den typischen Kopfschmerzen bis zu 48 Stunden vorausgehen und ist charakterisiert durch Stimmungsschwankungen, Müdigkeit/Erschöpfung, ungewöhnlich häufiges Gähnen und Heißhunger.

Im Verlauf treten dann die typischen Kopfschmerzen auf, die in der Kopfschmerzklassifikation der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) eindeutig definiert sind. Dabei handelt es sich bei der Migräne um einen ein- oder beidseitig auftretenden attackenförmigen Kopfschmerz, der 4–72 Stunden anhält. Der Kopfschmerz hat meist eine mittlere bis schwere Intensität, die unter körperlicher Belastung weiter zunimmt mit einem in der Regel einen pulsierenden Charakter. Begleitend treten Übelkeit mit oder ohne Erbrechen sowie eine Licht- (Photo-) und Geräuschempfindlichkeit (Phonophobie) auf, wobei das Auftreten eines dieser Begleitsymptome ausreicht um gemäß den IHS-Kriterien die Diagnose stellen zu können.

Neben den beschriebenen Kopfschmerzen und Begleitsymptomen, treten bei einem guten Drittel der Patienten unmittelbar vor den Schmerzen vorübergehende neurologische Defizite auf. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um Sehstörungen, die in der Regel eine Dauer von 60 Minuten nicht überschreiten. In wenigen Fällen können auch Taubheiten, Lähmungen und Sprachstörungen auftreten. Dabei haben diese Beschwerden stets einen wandernden, dynamischen Charakter, d.h. die Taubheit beginnt beispielsweise in der Hand und breitet sich im Verlauf auf den Arm aus. In der Regel tritt der Kopfschmerz nach Abklingen der neurologischen Ausfälle auf, allerdings können gelegentlich beide Symptome ineinander übergehen.

Der Kopfschmerzattacke schließt sich am Ende eine Postdromalphase an. Diese Phase kann bis zu 24 Stunden anhalten und weist in der Regel die gleichen Symptome wie die Prodromalphase auf

wobei die Erschöpfung eindeutig im Vordergrund steht.

Aktuelle medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Die medikamentöse Behandlung der Migräne besteht derzeit aus einer Attackenbehandlung (Medikation soll laufende Attacke abbrechen/beenden) und ggf. einer Prophylaxe (Medikation soll Attacken vorbeugen und somit die Attackenfrequenz reduzieren). Die Entscheidung über die Indikation einer prophylaktischen Behandlung erfolgt überwiegend auf der Grundlage der Attackenfrequenz (Kopfschmerztagen im Monat) wobei auch andere Argumente (Begleiterscheinungen, Leidensdruck, ungewöhnliche Attackenkonstellation, berufliche Auswirkungen usw.) einen erheblichen Einfluß auf die Entscheidung haben können. Spätestens bei einer Frequenz von 10 Kopfschmerztagen im Monat sollte jedoch eine Prophylaxe zum Einsatz kommen, da bei einem Schmerzmittelkonsum an mehr als 10 Tagen im Monat, wobei unerheblich ist welches Schmerzmittel eingenommen wird, das Risiko der Entstehung eines schmerzmittelinduzierten Kopfschmerzes besteht. Zur Berechnung der Schmerzmitteltage sollten alle verwendeten Schmerzmittel zusammengerechnet werden.

Attackenbehandlung

Die Attackenbehandlung sollte gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie zunächst mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) (z.B. Acetylsalizylsäure oder Ibuprofen) erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass diese frühzeitig in der Attacke und dann in möglichst hoher Dosierung eingenommen werden sollen. Ziel der Attackenbehandlung ist das Erreichen von Schmerzfreiheit innerhalb von 2 Stunden.

Ist eine Behandlung mit NSAR nicht ausreichend effektiv, sollten zur Attackenbehandlung Triptane eingesetzt werden. In Deutschland sind sieben verschiedene Triptane erhältlich, die sich in erster Linie in ihrer Halbwertszeit unterscheiden. Einige davon (Naratriptan und Almotriptan) sind in kleinen Mengen inzwischen rezeptfrei in der Apotheke erhältlich. Im Falle starker Übelkeit mit Erbrechen oder bei zu schwacher Wirkung können auch andere Darreichungsformen (Nasenspray, Subkutan-spritze) zum Einsatz kommen. Auch bei Triptanen ist zu beachten, dass eine Behandlung möglichst frühzeitig in der Attacke erfolgen sollte.

Prophylaktische Behandlung

Eine medikamentöse Prophylaxe sollte gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie ab einer Attackenfrequenz von mehr als 3 Attacken im Monat erwogen werden. Diese Richtlinie ist jedoch problematisch, da es aus Sicht des Patienten einen großen Unterschied macht, ob die Attacken jeweils 1 oder 3 Tage anhalten. Erheblich

pragmatischer ist daher der Ansatz eine prophylaktische Behandlung ab 6-10 Kopfschmerztagen im Monat zu erwägen. Ziel der Prophylaxe sollte eine Halbierung der monatlichen Attackenfrequenz bzw. der Kopfschmerz Tage sein. Da die Medikamente das Auftreten einer Attacke erschweren sollen, müssen sie täglich eingenommen werden.

Zahlreiche Substanzen sind wirksam in der prophylaktischen Behandlung der Migräne wobei keine der zur Verfügung stehenden Substanzen für diese Indikation entwickelt wurde. Es handelt sich bei diesen Substanzen nicht um Schmerzmittel im eigentlichen Sinn. Vielmehr stammen die Medikamente aus anderen Bereichen wie beispielsweise der Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z.B. Metoprolol), Schwindel (z.B. Flunarizin), Epilepsie (z.B. Topiramat) oder Depression (z.B. Amitriptylin). All diese Substanzen sind jedoch unter anderem in der Lage die Aktivität der in der Migräne involvierten Schmerzbahnen zu modulieren. Aus den unterschiedlichen Wirkungen dieser Substanzen ergeben sich jedoch auch die Probleme einer solchen Behandlung. Erstens helfen die Substanzen nicht jedem, d.h. es müssen ggf. mehrere Substanzen ausprobiert werden bis man die für den individuellen Patienten wirksame Medikation identifiziert hat. Zweitens, die Wirkung tritt sehr verzögert ein, d.h. die Patienten können erst nach ca. 3 Monaten beurteilen ob eine attackenreduzierende Wirkung vorhanden ist. Drittens, die Medikamente können eine Reihe teils unangenehmer Nebenwirkungen machen. Vor diesem Hintergrund ist eine prophylaktische Behandlung derzeit zwar durchaus möglich und sinnvoll, es besteht jedoch ein großer Bedarf an effektiveren und nebenwirkungsärmeren Präparaten.

Neue Entwicklungen in der prophylaktischen Behandlung der Migräne

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass während einer Migräneattacke diverse Neurotransmitter in den Kreislauf freigesetzt werden von denen Calcitonin gene-related peptide (CGRP) einer der bedeutendsten ist. In zahlreichen Tierexperimenten konnte dabei gezeigt werden, dass CGRP die Eigenschaft besitzt die Aktivität in den für die Migräne entscheidenden trigeminalen Schmerzbahnen gezielt zu erhöhen. Passend hierzu konnte wiederum in klinischen Studien gezeigt werden, dass sich nach effektiver Attackenbehandlung mit Sumatriptan, im Zuge der Schmerzlinderung auch die CGRP Konzentration im Blut normalisiert. Einige Jahre später konnte eine dänische Forschergruppe zeigen, dass die Infusion von CGRP bei Migränapatienten mit

copyright: Teva Deutschland



Wie werden monoklonale Antikörper bisher eingesetzt?

Die zur Gruppe der Biologika gehörenden Arzneimittel ermöglichen eine zielgerichtete und dadurch auch für die Patienten besser verträgliche Behandlung. Die therapeutischen Haupteinsatzgebiete sind dabei bisher die Onkologie (41%) und Autoimmunerkrankungen (42%) (z. B. Rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen). Aber auch in Indikationen wie Asthma gewinnen MAK immer mehr an Bedeutung. Mit Reslizumab (CINQAERO®) ist seit Anfang des Jahres ein Antikörper in Deutschland verfügbar, der zur Behandlung des eosinophilen Asthmas eingesetzt wird und in den Studien die Krankheitskontrolle stark verbessert hat. Bei nur einmal monatlicher intravenöser Gabe verbesserte Reslizumab bei guter Verträglichkeit in den klinischen Studien die Lungenfunktion, verringerte die Exazerbationsrate und steigerte die Lebensqualität.



copyright: Teva Deutschland

einigen Stunden Verzögerung eine typische Migräneattacke auslöst. Damit erschien ein ursächlicher Zusammenhang sehr naheliegend, so dass sich die klinische Forschung darauf konzentrierte Wirkstoffe zu entwickeln die in diesen Mechanismus hemmend eingreifen.

Migräneprophylaxe mit monoklonalen Antikörpern

Der in der klinischen Entwicklung derzeit am weitesten fortgeschrittene Ansatz ist eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern die, je nach Hersteller, entweder an CGRP (Fremanezumab [TEV49125], Galcanezumab [LY29517542], Eptinezumab [ALD403]) oder an den CGRP Rezeptor (Erenumab [AMG334]) binden. In beiden Fällen werden die funktionellen Auswirkungen von CGRP deutlich beeinträchtigt.

Wirksamkeit

Alle vier Substanzen werden in einer Vielzahl von klinischen Studien seit mehreren Jahren weltweit untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass alle vier Antikörper vergleichbar gute Ansprechraten aufweisen, die mindestens in dem Bereich der aktuell verfügbaren Prophylaktika liegt. Dabei konnte die Wirksamkeit sowohl für die episodische (< 15 Kopfschmerztage von denen mindestens 8 die Kriterien einer Migräne erfüllen müssen) als auch für die chronische Migräne (> 15 Kopfschmerztage von denen mindestens 8 die Kriterien einer Migräne erfüllen müssen) belegt werden. Die insgesamt beobachtete Reduktion der Migränetage scheint dabei im Bereich der aktuellen Prophylaktika zu liegen, während die Anzahl der Patienten, die eine Reduktion ihrer Migränetage um 50 % aufwiesen, etwas über den anderen medikamentösen Prophylaxen liegen. Sehr interessant ist jedoch, dass ein geringer Anteil der Patienten attackenfrei wurde, eine Beobachtung die in dieser Form zuvor bei keiner medikamentösen Prophylaxe aufgetreten ist.

Neben der Wirksamkeit als solchen, tritt die attackenreduzierende Wirkung erheblich schneller als bei den meisten bisherigen Medikamenten ein. Bei den Patienten die auf die Behandlung ansprachen, war die Reduktion in der Attackenfrequenz bereits nach 1-2 Wochen zu beobachten- während die Wirkung bisheriger Behandlungsverfahren bei den meisten Substanzen in der Regel erst nach 4-12 Wochen eintritt.

Nebenwirkungen

Neben der guten Wirksamkeit weisen die Antikörper gegenüber bisherigen medikamentösen Prophylaxen auch eine ganze Reihe weiterer für den Patienten entscheidender Vorteile auf.

Erstens, das Risiko von Nebenwirkungen steigt vor allem immer dann, wenn Substanzen in verschiedene physiologische Mechanismen eingreifen oder wenn der beeinflusste Mechanismus für mehrere unterschiedliche physiologische Prozesse relevant ist. Der entscheidende Vorteil monoklonaler Antikörper liegt darin, dass diese im Vergleich zu anderen pharmakologischen Ansätzen sehr selektiv und spezifisch an dem beabsichtigten Wirkort eingreifen. Damit ist das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen erheblich reduziert. Dies spiegelt sich auch in den Studienergebnissen wider, die zeigen, dass die Antikörper allenfalls nur geringfügig mehr Nebenwirkungen verursachen als die Gabe eines Placebos (Scheinmedikament). In jedem Fall scheinen die Antikörper damit erheblich verträglicher als bisherige Prophylaktika zu sein.

Zweitens, nach derzeitigem Kenntnisstand scheinen die Antikörper aufgrund ihrer Größe nicht die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und somit nicht oder nur in einer unwesentlichen Konzentration ins zentrale Nervensystem zu gelangen, und daher ihre Wirkung an peripheren Anteilen des trigeminalen Nervensystems zu entfalten. Damit sind keine zentralnervösen Nebenwirkungen wie z.B. Müdigkeit oder depressive Verstimmung zu erwarten. Die bisherigen Ergebnisse der klinischen Studien können dies bestätigen.

Weitere Vorteile

Aufgrund der Pharmakokinetik der Substanzen werden die Substanzen erheblich seltener angewandt als bisherige Prophylaxen. Fremanezumab (TEV49125), Galcanezumab (LY29517542) und Erenumab (AMG334) werden einmal im Monat subkutan und Eptinezumab (ALD403) wird einmal alle drei Monate intravenös verabreicht. Auch für Fremanezumab gibt es positive Studienergebnisse bezüglich der subkutanen Applikation einmal pro Quartal¹⁾. Damit entfällt nicht nur die für den Patienten belastende teils mehrfach tägliche Medikamenteneinnahme, sondern steigt auch die Therapieadhärenz (Compliance).

Zusammenfassend scheinen die Antikörper gegen CGRP oder dessen Rezeptor neben einer hohen Ansprechrate ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil aufzuweisen als bisher zur Verfügung stehende medikamentöse Prophylaxen. Damit haben diese monoklonalen Antikörper, die im Falle einer Zulassung die erste gezielt für die Behandlung der Migräne entwickelte Prophylaxe darstellen würden, das Potential die Behandlung der Migräne in ähnlichem Ausmaß zu revolutionieren wie die Markteinführung der Triptane vor über 25 Jahren.

1 http://www.tevapharm.com/news/teva_s_fremanezumab_meets_all_primary_secondary_endpoints_across_both_monthly_and_quarterly_dosing_regimens_in_phase_iii_study_in_episodic_migraine_prevention_06_17.aspx

http://www.tevapharm.com/news/teva_announces_positive_results_for_phase_iii_study_of_fremanezumab_for_the_prevention_of_chronic_migraine_05_17.aspx

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Jan Hoffmann
Kopfschmerzambulanz
Institut für Systemische Neurowissenschaften
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
Martinistrasse 52
20246 Hamburg
Tel.: 040/7410-0 Zentrale
Fax: 040/7410-59955

■ Kopfschmerzambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:
Prof. Dr. med. Arne May
www.uke.de/headache

■ TEVA GmbH
Pressekontakt
Markus Braun
Head of Corporate Communications
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
www.teva.de

■ Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG):
www.dmkg.de (Kopfschmerztagebücher, Expertenliste, Therapieleitlinien)

Die Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine seltene, chronisch progrediente Lungenerkrankung mit schlechter Prognose, die gehäuft Patienten im mittleren und höheren Lebensalter betrifft. Insbesondere bei Belastungsdyspnoe und dem typischen Auskultationsbefund mit basalem Knisterrasseln ist eine weitere Abklärung zunächst mittels Computertomographie des Thorax und die Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum indiziert. Mittlerweile stehen antifibrotische medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, für die ein positiver Einfluss auf den Verlust an Lungenfunktion gezeigt wurde.

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine chronisch progrediente, fibrosierende Lungengerüsterkrankung (sog. interstitielle Lungenerkrankung, ILD) mit bisher ungeklärter Ursache. Unter den idiopathischen ILDs stellt sie nicht nur die häufigste Form dar, sondern weist auch die schlechteste Prognose auf. Die Erkrankung betrifft häufiger Männer im mittleren und höheren Lebensalter und bleibt auf das Lungengewebe beschränkt. Radiographisch und histopathologisch geht die IPF mit dem typischen Muster einer sog. „usual interstitial pneumonia“ (UIP; gewöhnliche interstitielle Pneumonie) einher.

Mit einem durchschnittlichen Überleben von nur wenigen Jahren nach Diagnosestellung ist die Prognose von Patienten mit IPF deutlich eingeschränkt. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es regelhaft zu einer zunehmenden Belastungsdyspnoe und respiratorischen Insuffizienz. Als ultima ratio bleibt bei geeigneten Patienten nur die Lungentransplantation. Aufgrund großer Fortschritte in der Therapie bestehen nun jedoch auch erstmals medikamentöse antifibrotische Behandlungsansätze.

Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Die Prävalenz der IPF liegt bei 2 bis 29 Patienten pro 100.000 Personen. In Deutschland sind etwa 16.000 Menschen betroffen. Die Anzahl an IPF erkrankten Patienten scheint zuzunehmen, wobei unklar ist, ob dies verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zuzuschreiben ist oder ob tatsächlich mehr Erkrankungen auftreten. Insbesondere aufgrund des gehäuft höheren Alters der Patienten, ist es wichtig, dass Komorbiditäten gezielt diagnostiziert und therapiert werden.

Obwohl die Genese der Erkrankung unklar ist, werden eine Reihe von Risikofaktoren, wie eine gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Nikotinabusus, Virusinfektionen und eine Exposition gegenüber Metall-, Holz-, Tier- sowie Pflanzenstäuben diskutiert. Zudem ist aus Untersuchungen von Patienten mit familiären Häufungen von IPF-Erkrankungen die Bedeutung von genetischen Faktoren bekannt.

Diagnose

Anamnese und körperliche Untersuchung

Patienten mit einer IPF stellen sich oftmals mit seit Wochen bis Monaten fortschreitender Belastungsdyspnoe oder vermehrtem trockenem Husten vor. In einem späten Stadium der Erkrankung können Zeichen der chronischen Hypoxämie wie Lippenzyanose, Uhrglasnägel oder Trommelschlegelfinger auftreten. Bei der Auskultation imponieren typischerweise ein basal betontes, pulmonales Knisterrasseln bei Inspiration (Sklerosiphonie, ähnlich dem Geräusch bei Aufreißen eines Klettverschlusses) und eine eingeschränkte Atemexkursion.

Zum Ausschluß von Differentialdiagnosen wie der exogen allergischen Alveolitis oder Systemerkrankungen, wie insbesondere rheumatoider Arthritis oder systemischer Sklerose mit Lungenbeteiligung empfiehlt es sich, entsprechende immunologische Marker im Serum zu bestimmen. Ferner sollte bei der Anamnese und in der körperlichen Untersuchung auf Anzeichen für eine Grunderkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis wie Gelenkschmerzen- und Schwellungen, Raynaud-Symptomatik, Schluckbeschwerden oder Rattenbissnekrosen geachtet werden. Ebenso muss neben einer Familienanamnese die Berufsanamnese erhoben werden und mögliche Ursachen für eine ILD wie Umweltfaktoren oder eine vorangegangene Medikamenteneinnahme abgefragt werden (zur Abfrage medikamentös-toxischer Substanzen siehe auch www.pneumotox.com).

Lungenfunktion

Die Lungenfunktion, welche bei der IPF neben der Spirometrie auch eine Ganzkörperplethysmographie und eine Messung der Diffusionskapazität (DL_{CO}) beinhalten sollte, stellt ein wichtiges Mittel zur Diagnostik, Schweregradabschätzung und insbesondere Verlaufskontrolle dar. Der typische Befund ist dabei eine restriktive Ventilationsstörung mit Reduktion aller Lungenvolumina. Als Zeichen des gestörten Gasaustausches ist die DL_{CO} oft schon in einem frühen Stadium der Erkrankung reduziert. Fällt der Sauerstoffpartialdruck bei noch normalen



PD Dr. med. Claus Neurohr



Dr. med. Gabriela Leuschner

Ruhewerten unter Belastung ab, kann dies bereits als Zeichen eines deutlich eingeschränkten Gasaustauschs gewertet werden. Es ist jedoch zu beachten, dass weder eine Obstruktion noch ein lungenfunktionsanalytischer Normalbefund eine IPF ausschließen.

Weiterführende Diagnostik

Bei Verdacht auf eine IPF sollte eine Computertomographie des Thorax mit hochauflösender Rekonstruktion (HRCT; high resolution computed tomography) ohne Kontrastmittelgabe veranlasst werden. Radiologisch findet sich bei dem für die IPF typischen UIP-Muster eine subpleurale und basal betonte Verteilung der Fibrose, retikuläre Verdichtungen, erweiterte Bronchien (Traktionsbronchiektasen) und ein Honigwabemuster (honey combing). Bei Fehlen eines Honigwabemusters wird von einer „möglichen UIP“ gesprochen (Abb. 1). Unvereinbar mit einem UIP-Muster ist das Vorhandensein von einer Ober- und Mittelfeldbetonung, peribronchovaskuläre Dominanz, ein diffuses Mosaikmuster, ausgedehnte Milchglasstrübungen, mikronoduläre Veränderungen oder einzeln verteilte Zysten.

Findet sich bei einer zur IPF passenden Patientenanamnese radiologisch ein Bild, welches vereinbar mit einer UIP ist, dann kann auf eine histologische Sicherung verzichtet werden. Anderenfalls sollte bei Verdacht auf eine IPF eine Lungenbiopsie angestrebt werden (Abb. 2). Während sich eine transbronchiale Biopsie nicht für die Diagnose der IPF eignet, kann eine bronchoalveoläre Lavage mit anschließender Zellzahlanalyse zur Abgrenzung von einer exogen allergischen Alveolitis oder einer Sarkoidose genutzt werden. Die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) stellt nach strenger Indikationsprüfung unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Alters und der respiratorischen Einschränkung weiterhin den Goldstandard zur histologischen Sicherung einer IPF da. Als mögliche Komplikationen sind insbesondere schwierig zu beherrschende bronchopleurale Fisteln sowie das Risiko einer akuten Exazerbation der IPF (AE-IPF) mit möglicherweise letalem Ausgang gegen den diag-

nostischen Zugewinn sorgfältig abzuwägen. In spezialisierten Zentren kommt zunehmend die im Vergleich zur VATS risikoärmere bronchoskopische Kryobiopsie zum Einsatz. Die Sicherheit und diagnostische Wertigkeit der Kryobiopsie muss jedoch noch in Studien weiter untersucht werden.

Patienten mit Verdacht auf eine IPF sollten durch eine multidisziplinäre Fallkonferenz bestehend aus Pneumologen, Radiologen, Thoraxchirurgen, Pathologen und ggf. Rheumatologen in einem spezialisierten Zentrum zur Festlegung der weiteren Diagnostik und Therapie diskutiert werden (Abb. 2).

Prognose

Der klinische Verlauf bei IPF kann individuell stark variieren und teilweise stabil, langsam oder schnell progredient sowie durch akute Exazerbationen (AE-IPF) extrem beschleunigt verlaufen. Trotz Fortschritten in Diagnostik und Therapie ist die Prognose mit einem durchschnittlichen Überleben von 3–4 Jahren nach Diagnosestellung weiterhin als schlecht einzustufen.

Ein für die IPF entwickeltes Prognosemodell erlaubt mittels der Parameter Geschlecht, Alter und den Lungenfunktionsparametern VC und DL_{CO} das Mortalitätsrisiko abzuschätzen (sog. gender-age-physiology (GAP)-Modell). Hierbei ist für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs der IPF vor allem die Verschlechterung der respiratorischen Parameter entscheidend. Bei einer IPF sollte daher alle drei bis sechs Monate eine lungenfunktionsanalytische Verlaufskontrolle mit Bestimmung der (forcierten) Vitalkapazität (FVC, VC) und der DL_{CO} erfolgen, um eine Verschlechterung frühzeitig detektieren zu können. Ein Verlust an FVC von 5–10 % bezogen auf den Sollwert ist hierbei mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet. Möglicherweise könnte die tägliche Heim-Spirometrie in Zukunft dabei helfen den klinischen Verlauf bei IPF noch besser zu monitoren.

Zudem stellt die akute Exazerbation (AE-IPF) einen wichtigen Prognosefaktor dar. Eine AE-IPF ist definiert durch eine klinische Verschlechterung typischerweise innerhalb des letzten Monats und neu aufgetretene milchglasartige Verschattungen im

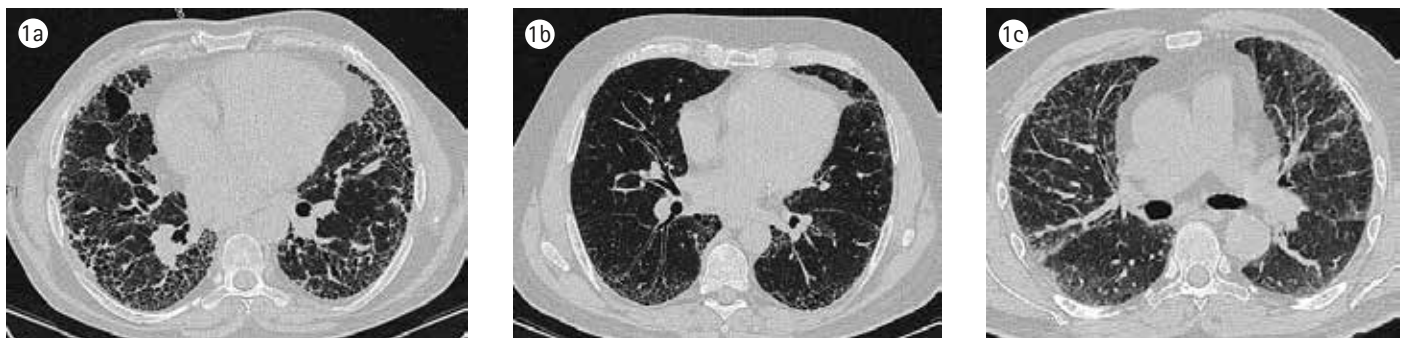


Abbildung 1: HRCT-Bilder eines UIP-Musters und des Musters einer möglichen UIP. (A) UIP-Muster mit deutlichem Wabenbau: basal und peripher betont retikuläre Verdichtungen und mehrschichtige Honigwaben. (B) UIP-Muster mit weniger ausgeprägten subpleuralen Honigwaben. (C) Muster einer möglichen UIP: peripher und basal betont retikuläre Verdichtungen mit mäßiggradigen Milchglasverschattungen aber ohne Wabenbau.

HRCT, die nicht durch andere Ursachen wie Herzinsuffizienz oder Lungenembolie ausreichend erklärt sind. AE-IPF gehen mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko von etwa 50 % innerhalb von 3 Monaten einher. Obwohl kontrollierte klinische Daten fehlen, wird die AE-IPF im klinischen Alltag meist mit einer hochdosierten Kortisonstoßtherapie unter antibiotischer Abdeckung behandelt.

Therapieoptionen

Die Behandlungsstrategie der IPF hat in den letzten Jahren einen fundamentalen Wandel durchgemacht und ist in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Therapie aus dem Jahr 2017 sehr praxisnah konkretisiert. Die bis 2012 häufig angewandte sog. immunsuppressive Triple-Therapie bestehend aus Prednisolon, Azathioprin und N-Acetylcystein wurde in der sogenannten PANTHER-IPF Studie untersucht. Aufgrund von signifikant erhöhter Sterblichkeit, Hospitalisierungsrate und Nebenwirkungen im Behandlungsarm musste diese Studie jedoch vorzeitig abgebrochen werden. Da bei vielen anderen interstitiellen Lungenerkrankungen eine Immunsuppression weiterhin noch die Therapie der Wahl ist, ist es daher essentiell, bereits vor Therapiebeginn die IPF von anderenILDs abzugrenzen. Ebenfalls unwirksam bei der IPF sind Endothelin-Rezeptorantagonisten, der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib, eine N-Acetylcystein-Monotherapie, der TNF-alpha-Antagonist Etanercept. Als schädlich ist mittlerweile der Einsatz des Endothelin-Rezeptorantagonist Ambrisentan und der Vitamin-K-Antagonist Warfarin.

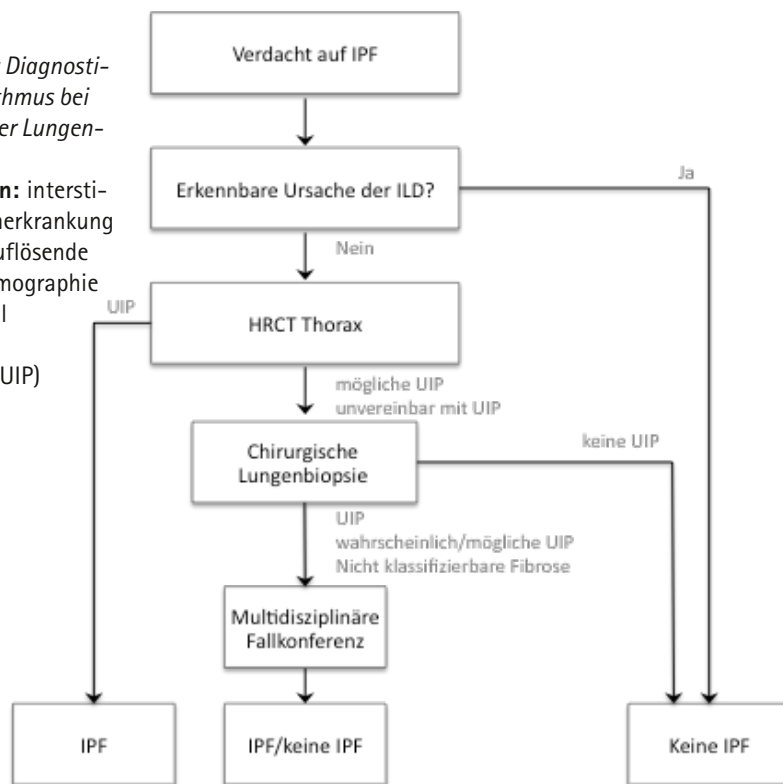
Erfreulicherweise stehen zum jetzigen Zeitpunkt mit den beiden Wirkstoffen Nintedanib und Pirfenidon zwei antifibrotische Therapieoptionen zur Verfügung. Für beide Medikamente konnte gezeigt werden, dass sie den Verlust an FVC im Vergleich zu Placebo reduzieren und das progressionsfreie Überleben verlängern können.

Pirfenidon, ein oral verfügbares „small molecule drug“, inhibiert die Expression des transforming growth factor (TGF)-beta und reduziert somit die Proliferation von Fibroblasten und die Differenzierung von Myofibroblasten in der Lunge. Das Medikament ist seit 2011 in Europa für die milde bis moderate IPF zugelassen. Häufige Nebenwirkungen von Pirfenidon sind neben Schwindel vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit oder eine Erhöhung der Transaminasen. Aufgrund einer erhöhten Photosensibilisierung und darunter beobachteten schweren phototoxischen Reaktionen ist es wichtig, dass die Patienten einen intensiven Lichtschutz betreiben.

Nintedanib, ein intrazellulärer Tyrosinkinaseinhibitor, hemmt ebenfalls die Fibroblastenproliferation und Myofibroblastendifferenzierung durch eine Blockade der Rezeptoren für den platelet-derived growth factor (PDGF), den fibroblast growth factor (FGF) and vascular endothelial growth factor. Neben den bereits beschriebenen positiven Ef-

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei idiopathischer Lungenfibrose (IPF)

Abkürzungen: interstitielle Lungenerkrankung (ILD), hochauflösende Computertomographie (HRCT), usual interstitial pneumonia (UIP)



fekten auf FVC und Mortalität konnte für Nintedanib interessanterweise in den gepoolten Analysen der Phase III-Studien auch ein Rückgang der Exazerbationsrate beschrieben werden. Nintedanib ist seit 2015 in Europa zur Behandlung der IPF zugelassen. Die häufigste Nebenwirkung von Nintedanib stellen Durchfälle dar, diese sind in der Regel aber gut handhabbar.

Zusätzlich zur spezifischen medikamentösen Therapie sollte im Fall einer Hypoxämie in Ruhe ($pO_2 < 55 \text{ mmHg}$ oder $pO_2 < 60 \text{ mmHg}$ bei begleitender pulmonaler Hypertonie) eine Langzeitsauerstofftherapie initiiert werden.

Darüber hinaus spielt die nicht-medikamentöse Therapie der IPF eine wichtige Rolle. Ein bestehender Nikotinabusus sollte beendet werden. Ferner ist eine konsequente Behandlung von Begleiterkrankungen wie GERD, reaktive Depression, Übergewicht und kardiovaskulären Erkrankungen anzustreben. Aufgrund der prognostischen Relevanz sollte eine begleitende pulmonale Hypertonie früh erfasst und wenn möglich im Rahmen von kontrollierten Studien behandelt werden. Ferner ist zu beachten, dass die IPF mit einem gehäuftem Auftreten von Lungenkarzinomen vergesellschaftet ist, die sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine große Herausforderung darstellen können.

Weiterhin sollte eine stationäre Rehabilitation angestrebt werden, da gezeigt werden konnte, dass sich dies positiv auf die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit auswirkt. IPF-Patienten mit weniger physischen Einschränkungen wiesen zudem eine bessere Prognose auf.

Trotz der Erfolge der antifibrotischer Medikamente bleibt eine Lungentransplantation für progrediente Patienten die einzige therapeutische Option.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ PD Dr. med. Claus Neurohr
Dr. med. Gabriela Leuschner
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Direktor:
Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Behr
Klinikum Großhadern der LMU
Marchioninistr. 15
81377 München
Fax. 089 - 4400 - 0 Zentrale
www.klinikum.uni-muenchen.de



Foto: Klinikum Lippe

Harnleiterstenose – Ursachen, Diagnostik und Therapieoptionen

Der Harnleiter (Ureter) transportiert aktiv den frisch produzierten Urin aus dem Nierenbecken über eine Strecke von über 25 cm in die Harnblase, wo der Urin dann in der Regel bis zur willentlichen Entleerung gespeichert werden kann. Die Bezeichnung „Urin“ wird vom lateinischen Begriff Urina abgeleitet und ist der medizinische Fachausdruck für „Harn“. Urin ist demnach ein natürliches Ausscheidungsprodukt, sozusagen „gefiltertes Blut“.

Der Begriff „Ureter“, vom gleichen Wortstamm Urina abgeleitet, wird häufig mit dem ähnlich klingenden Wort Urethra verwechselt. Der Ureter ist die kanalförmige Verbindung zwischen Niere und Blase, der sogenannte Harnleiter, der den Urin vom Nierenbecken in die Harnblase leitet. Die Urethra ist die Verbindung zwischen Blase und Außenwelt, die sogenannte „Harnröhre“, das „Abflussrohr“ der Harnblase. Auch diese Begriffe werden von Patienten mangels Kenntnis häufig vertauscht.

Der Ureter (Harnleiter) nimmt in seiner trichterförmigen Gestalt den Urin im Nierenbecken auf und transportiert ihn aktiv über peristaltische Wellen (wie beim Verdauungstransport der Nahrung im Darm) bis in die Harnblase. Der Harnleiter verfügt über drei natürliche anatomische und angeborene Verengungen.

Die erste Engstelle findet sich am Übergang vom Nierenbecken zum Harnleiter hin, die zweite Verengung liegt an der Gefäßkreuzung, an der der Harnleiter sich über die Beingefäße schlängelt und sich bis zu seiner Mündung in die Harnblase windet, wo dann das Rückflussventil in der Harnblase die natürliche dritte Enge bildet: den Übergang vom Harnleiter in die Harnblase.

Der Harnleiter ist für seine Funktionen und Aufgaben ideal konstruiert, sein Umfang ist in der Regel nicht viel dicker als der einer Kugelschreibermine. Der Ureter besteht aus aktiven Muskelschichten. Die innere Haut ist mit dem sogenannten Urothel ausgekleidet, einer dehnbaren Zellschicht, die speziell auf den Kontakt mit dem sauren Urin ausgerichtet ist.

Die Nieren filtern Stoffwechsel-Abfallprodukte aus dem Blut und scheiden diese mit dem Urin aus. Gesunde Menschen haben einen Urin-pH-Wert zwischen 5,5 und 7. Medizinisch betrachtet ist saurer Urin normal.

Der Harnleiter ist weich und flexibel und passt sich den Bewegungen des Körpers an. Bei jedem Atemzug bewegen sich beide Nieren auf und ab, ebenso der Harnleiter an seinem Ursprung. Dieser besitzt ein ausgeklügeltes autonomes elektronisches Steuersystem, welches auf die unterschiedlichsten Bedingungen reagieren kann.

Die Mündung des Harnleiters in die Harnblase ist speziell als Rückflussventil konstruiert. Wenn die Blase sich füllt, darf der Urin aus der Harnblase keinesfalls zurück in den Harnleiter und somit in die Nieren gedrückt werden, da Nieren durch Druck Schaden nehmen bzw. ihre Funktion verlieren.

Der Harnleiter verläuft bei seiner Mündung in die Harnblase eine gewisse Strecke von fast einem Zentimeter durch das muskuläre Geflecht der Harnblase unter der Harnblasenschleimhaut hindurch und mündet im sogenannten Ostium (Orificium = Öffnung). Mit zunehmendem Füllungsdruck in der Blase wird dieses Ostium sicher gegen ein Rückfluss abgesperrt, dennoch kann Urin aktiv aus dem Harnleiter beziehungsweise aus dem Nierenbecken in das Reservoir „Harnblase“ eingepresst werden. Dieses „Einspritzen“ des Urins aus dem Harnleiter in die Blase kann der Urologe regelmäßig bei Ultraschalluntersuchungen als „Jet oder Ejakulation“ beobachten. Füllt sich die Harnblase, reagieren die Rezeptoren in der Harnblase, die sich am Ausgang befinden und die auf Zug und Druck enorm sensibel sind. Diese Rezeptoren oder Fühler in den sich ausdehnenden Zellen melden dem Hirn die volle Blase über steigende Impulse, sodass diese regelhaft entleert werden kann. Auch bei der Blasenentleerung halten die Ostien (Ventile) dem Austreib-Druck stand und bleiben dicht.

Ein gesunder Mensch nimmt seinen Harnleiter überhaupt nicht wahr, es sei denn, dieser Trans-



Dr. med. Alfons Gunnemann

portweg wird von innen oder durch äußere Umstände gestört.

Schon bei der embryonalen Entwicklung im Mutterleib können Entwicklungsstörungen auftreten. Zu nennen wären in diesem Zusammenhang zum Beispiel eine Nierenbeckenabgangsenge, ein stark vergrößerter beziehungsweise gestauter Harnleiter, der sogenannte Megaureter sowie ein Rückfluss von der Blase in die Nieren (Reflux) bedingt durch eine unausgereifte Ventilfunktion oder auch ein nahezu vollständiger Verschluss dieses Ventils. All diese Veränderungen können schon vor der Geburt zu einer massiven Schädigung der Niere führen oder sind im Extremfall mit dem Leben nicht vereinbar. Eine veränderte Niere fällt dem Gynäkologen aber in der Regel bei den Schwangerschaftsuntersuchungen auf.

Die häufigsten Störungen im Erwachsenenalter sind Blockaden des Harnleiters durch Steine, Blut oder Entzündungen; häufig sind auch im höheren Erwachsenenalter Tumoren des Harnleiters selbst sowie des Nierenbeckens oder eine Einengung von außen ebenfalls meistens durch Krebsgeschwülste anderer Organe bedingt.

Ein akuter Verschluss des Harnleiters durch zum Beispiel einen Stein löst eine meist sehr schmerzhafte Kolik aus, die durch Lageveränderung des Körpers kaum zu beherrschen ist. Je kleiner der Stein desto extremer der Schmerz beim betroffenen Patienten. Große Steine im Nierenbecken verursachen häufig nur dumpfe Schmerzen oder werden als Rückenschmerz fehlgedeutet. Verlegungen des Harnleiters durch tumoröse Prozesse lassen die Nieren nicht selten unmerklich zu Grunde gehen.

Der behandelnde Urologe wird eine Harnleitererkrankung schon anhand der Symptomatik sicher und zuverlässig diagnostizieren.

Das Hauptsymptom sind Schmerzen im Rücken oder in der Flanke, zum Teil auch in den Unterbauch oder in das Genitale ausstrahlend, je nach Lokalisation. Der Schmerz verläuft oft dumpf oder stark wellenförmig kolikartig, je nach Ursache bestehen schlicht auch dumpfe Rückenschmerzen.

Die Diagnose ist unbedingt durch Ultraschalluntersuchungen zu sichern, da in der Regel bei einer Abflussstörung im Ureter die Niere gestaut ist, selten gibt es aber auch Ausnahmen.

Die Unterscheidung einer Stauung von einer angeborenen Weitstellung oder einer Zyste ist gelegentlich auch nicht mit dem Ultraschall eindeutig zu diagnostizieren. Zur weiteren Unterscheidung (Differentialdiagnostik) gibt es dann aber zusätzliche Verfahren, in der Regel die Computertomographie, um das Problem schnell abzuklären. Hier finden sich neben dem Stein des Ureters dann auch nicht selten noch andere Begleitpathologien, die sonst erst später aufgefallen wären.

Ist der Harnleiter verlegt, muss in jedem Fall ein Urologe zur Behandlung herangezogen werden: Nur der Fachmediziner kann den Harnleiter in der Regel von unten (retrograd) das bedeutet durch Harnröhre und Blase darstellen oder auch antegrad (von oben) sowie von außen durch die Haut oder

durch die Niere. Der einfachste Weg besteht darin, ein spezielles Endoskop (Blasenspiegel) durch die Harnröhre in die Harnblase zu führen und mit einem besonderen Katheter (Ureterkatheter) Kontrastmittel in den Harnleiter von außen und unten einzubringen. Unter Röntgendurchleuchtung ist dann sicher zu erkennen, wo das Problem der Abflussbehinderung liegt.

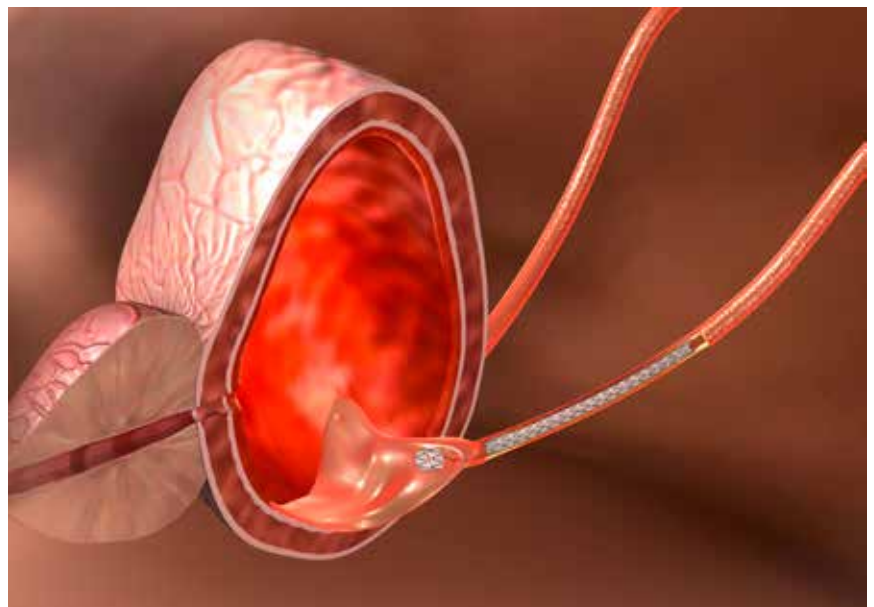
Diese Untersuchung kann auch bei Kontrastmittelallergien vorgenommen werden, da das Kontrastmittel nicht in die Blutbahn gerät und nur die Schleimhaut, das Urothel des Harnleiters, benetzt wird. Steine lassen sich für den Urologen in der Regel schnell erkennen: entweder als sogenanntes schattengebende Konkrement (Mehrzahl 85%), da diese Steine aus Kalziumoxalat bestehen oder auch als nichtschattengebende Aussparung in Form eines Harnsäuresteins.

Um die Akutsituation zu beherrschen, den Harnleiter möglichst wenig zu traumatisieren und für direkten Abfluss zu sorgen, wird dann über den



Das besondere Material aus Nitinolgeflecht mit einer Polymerbeschichtung ist verträglicher als herkömmliche Metallstents und passt sich perfekt an die Anatomie und Funktion des Harnleiters und der Harnröhre an. Es kommt dadurch zu einem geringeren Einwachsverhalten und Inkrustationen sowie zu einer verminderten Steinbildung und Kalzifizierung.

Die spezielle Anti-Reflux-Geometrie unterbindet einen Rückfluss von Harn aus der Blase in die Nierenbecken. Das sichere Ankersystem verhindert eine Stentmigration und hält den Stent jederzeit in der richtigen und vorgesehenen Position.





gleichen Weg ein Stent (Ureterschleife) in den Harnleiter eingelegt.

Dieser Stent besteht aus einem Kunststoff (Polyurethan), der sich selbst im Nierenbecken durch eine Verankerung hält und ebenso eine Verankerung in der Harnblase wirft, damit das winzige Implantat nicht bei einem Hustenstoß oder bei Bewegung aus dem System herausfällt. Noch Mitte des letzten Jahrhunderts bis in die sechziger Jahre hinein gab es diese hilfreiche Form der Nierenentlastung noch nicht. Es mussten aufwendig Schläuche nach außen durch den Penis abgeleitet werden, die dann mit Pflastern am äußeren Genitale fixiert wurden. Die modernen Kunststoff-Materialien sind mittlerweile sehr komfortabel. Dennoch bemerkt ein Schienenträger die Schiene häufig beim Wasserlassen, da das natürliche Ventil zwischen Harnblase und Harnleiter durch den Stent aufgehoben ist und der Druck aus der Harnblase sofort ins Nierenbecken zieht.

Der Druck, den Urin durch die Schiene in das Nierenbecken hoch zu pumpen, ist geringer als der

notwendige Druck, den Urin nach außen durch die Harnröhre pressen zu können.

Liegt der Stent für ein bis zwei Tage, hat sich der Harnleiter weitgestellt und ist dann am besten für eine Endoskopie von unten oder oben geeignet, ohne Langzeitschäden davon zu tragen. Normalerweise wird der Urologe mit einem speziellen, sehr dünnen Endoskop den Harnleiter inspizieren, den Stein beispielsweise mit einem Laser zerstören, die kleinen Stücke absaugen und/oder eine Biopsie des Gewebes vom Harnleiter bei Tumorverdacht anordnen.

Findet sich ein Tumor der Harnleiterschleimhaut, kann dieser in frühen Stadien noch endoskopisch beherrscht werden, ist dieser aber zu aggressiv, muss ein Teil des Harnleiters, meistens aber der gesamte Harnleiter und auch die Niere entfernt werden.

Lässt ein Tumor von außen die Passage des Urins nicht mehr zu und ist der Tumor inoperabel, so wird ein Patient häufig dauerhaft bis zum Lebensende mit einer solchen Schiene versorgt. Diese gewährleistet dann den Urinabfluss aus der Niere und die Nierenfunktion. Geschieht dieses nicht und wird keine Blutwäsche (Dialyse) vorgenommen, würde der Mensch innerhalb kurzer Zeit an einer inneren Blutvergiftung versterben. Für die Sondersituation des Tumors gibt es Metallstents die leider sehr schnell zu Versteinerungen neigen. Besonders bewährt haben sich aber selbst ausdehnende beschichtete Langlieger Stents (Allium) die außen mit Polymer beschichtet sind und durch ihre Struktur vom Tumor praktisch nicht zerdrückt werden können. Diese Stents haben sogar einen speziellen Antirefluxmechanismus und damit einen deutlich besseren Tragekomfort. Bei Urinfisteln zwischen Harnleiter und zum Beispiel Scheide können Sie helfen, aufwendige Operationen zu vermeiden, da sich der Ureter um sie herum selbst abdichtet.

Trotzdem können diese Stents mühelos entfernt werden oder sogar ein Stent in Stent gelegt werden.

Je nach Material können diese Schienen von drei Monaten bis zu einem Jahr im Nierenbecken verbleiben. Ein selbst ausdehnender Alliumstent kann unter Umständen lebenslanglich verbleiben.

Bei medizinischer Indikation erfolgt der Austausch des Implantats patientengerecht minimal-invasiv endoskopisch. Diese Schienen sind im Prinzip vergleichbar mit den aus der Kardiologie bekannten Gefäßstents, die Herzkranzgefäße durchgängig halten und somit Leben retten.

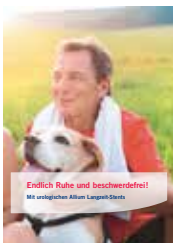
Eine Harnleiterverengung kann sehr schmerzhaft sein und den Alltag betroffener Patienten stark einschränken. Bei Beschwerden wie Flankenschmerzen, Fieber, Schmerzen im Bauchraum und beim Wasserlassen, Nachträufeln des Urins oder einem auffällig dünnen Urinstrahl sollte unbedingt ein Urologe konsultiert werden. Urologische Langzeit-Stents verbessern die Lebensqualität der betroffenen Patienten und ermöglichen eine optimierte Therapie.

Informationen

■ **Dr. med. Alfons Gunnemann**
Chefarzt Urologische Klinik
Klinikum Lippe GmbH
Röntgenstr. 18 | 32756 Detmold
Fon +49 5231 72-0 Zentrale
www.klinikum-lippe.de

■ **P. J. Dahlhausen & Co. GmbH**
Emil-Hoffmann-Str. 53
50996 Köln
Tel.: 02236 3913 - 0
Fax: 02236 3913 - 109
info@dahlhausen.de
www.dahlhausen.de

Broschüre



■ **Deutsche Kontinenz Gesellschaft e.V.**
Friedrichstrasse 15
60323 Frankfurt
Tel.: 069 - 795 88 393
www.kontinenz-gesellschaft.de

Urologische Stents werden bei Strikturen im Harnleiter oder in der Harnröhre eingesetzt, um Urinabflußstörungen oder den Nierenstau und den damit verbundenen Harnverhalt zu verhindern.

Stents werden bei beiden Geschlechtern mit Lokalanästhesie oder Vollnarkose implantiert. Mit Hilfe endoskopischer Instrumente wird der Stent über die Harnröhre in den Harnleiter appliziert.

Unter Röntgenkontrolle wird der Stent in die optimale Position gebracht. Der Eingriff dauert nur wenige Minuten.

Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern –

Optimierte Diagnostik und Therapie mit einem Eventrecorder



Das Herz, der Motor unseres Lebens, arbeitet unermüdlich ab der sechsten Schwangerschaftswoche bis zum sprichwörtlich letzten Herzschlag. 100 000 Mal am Tag, 35 Millionen Mal in einem Jahr und mehr als 2,5 Milliarden Mal während einer durchschnittlichen Lebensspanne pumpt es mehr als 160 Millionen Liter Blut durch die Gefäße des Körpers.

Hierzu wird es permanent durch unsere „Zündkerze“ den sogenannten Sinusknoten, einer Gruppe von spezialisierten Herzmuskelzellen im Bereich der rechten Vorkammer, angetrieben. Die elektrischen Impulse wandern von Herzmuskelzelle zu Herzmuskelzelle und führen hierbei zu einem rhythmischen Zusammenziehen und Entspannen unseres Hohlorgans.

Permanent passt sich unser Herzschlag äußeren und inneren Gegebenheiten an. So reagieren wir auf Aufregung und Stress mit einem schnellen kräftigen Herzschlag; unser Herzschlag verlangsamt sich während der Entspannung, in Ruhe oder im Schlaf.

Im Jahre 1882 gelang es dem Physiologen Augustus Desiré Waller das erste Mal an seinem Hund Jimmy die elektrische Herzstromkurve abzuleiten, indem er die Pfoten in leitfähige Silberchloridlösung eintauchte.

Weitere 20 Jahre dauerte es, bis Willem Einthoven die Instrumente soweit verbessern konnte, dass das EKG sich zu einem brauchbaren Diagnoseverfahren entwickelte und in Klinik und Praxis eingeführt wurde.

Das EKG als Diagnoseverfahren

Das sogenannte „Ruhe-EKG“ etablierte sich schnell als kardiologische Basisuntersuchung. Mit Hilfe der, nur wenige Sekunden dauernden Aufzeichnung des Herzschlags, konnte sicher eine Aussage über die elektrische Funktion des Herzens getroffen werden.

Auf einen Blick lassen sich elektrische Impulsbildungs- und Impulsleitungsstörungen erkennen. Auch bei der Diagnosestellung von lebensbedrohlichen Notfällen wie dem akuten Herzinfarkt ist das Ruhe-EKG unerlässlich. Zeitweise auftretende Unregelmäßigkeiten (z. B. Extrasystolen, Salven, Pau-

sen) können aufgrund der Untersuchungsdauer jedoch nur schwer erfasst werden.

Insbesondere im Rahmen der Herz-Rhythmusdiagnostik bedarf es eingehender und längerfristiger Untersuchungen. Hierbei wird häufig das Langzeit-EKG eingesetzt. Der Patient trägt im Normalfall über 24, manchmal auch über 48 oder 72 Stunden ein tragbares EKG-Gerät mit sich. Das ermöglicht dem behandelnden Arzt die elektrische Herzaktivität über einen längeren Zeitraum zu bewerten. Wenn jedoch Beschwerden bzw. klinische Ereignisse selten, das heißt im Abstand von Wochen bis Monaten auftreten, stößt auch diese Art der Diagnostik an seine Grenzen.

Zur Dokumentation seltener Herzrhythmusstörungen wurden daher im Verlauf sog. Eventrekorder (Ereignisrekorder) entwickelt. Hierbei sind grundsätzlich zwei verschiedene Technologien zu unterscheiden: die externen, das heißt auf den Körper aufzulegenden sowie die internen, d.h. implantierbaren Geräte.

Der Vorteil der externen Eventrekorder besteht darin, dass das Gerät nicht ständig am Körper getragen werden muss. Limitierend ist jedoch, dass eine Aufzeichnung erst nach Hautkontakt und Aktivierung beginnt, wobei das zum Symptom führende Ereignis oft nicht mehr dokumentiert werden kann. Wesentlicher Vorteil der internen, d.h. implantierbaren Geräte ist eine kontinuierliche, zum Teil bis zu 3 Jahre gewährleistete, symptomunabhängige Aufzeichnung.

Die ersten implantierbaren Ereignisrekorder wurden 1998 vorgestellt. Dabei handelte es sich um ein ca. USB-Stick großes Gerät versehen mit zwei bipolaren Elektrodenpolen innerhalb des Gerätegehäuses, welches wie ein „implantiertes Langzeit-EKG“ kontinuierlich über 2 bis 3 Jahre den Herzschlag des Patienten erfassen und im Fall von Anomalitäten ein EKG aufzeichnen konnte.



Dr. med. Thomas Gaspar

Foto: David Pinzer



PD Dr. med. habil. Christopher Piorkowski, Chefarzt der Abteilung für Invasive Elektrophysiologie (r.) und Dr. Yan Huo im Katheterlabor
(Foto: Archiv Herzzentrum)

Eventrekorder werden innerhalb von wenigen Minuten unter Lokalanästhesie und einer kleineren Inzision (ca. 2 cm) subkutan, das heißt unter die Haut implantiert. Während die ersten Implantate noch wie ein konventioneller Herzschrittmacher eine „vor Ort Kontrolle“, durch eine Abfrage in der Arztpraxis erforderten, entwickelte sich die Technologie rasant weiter.

Die neusten Implantate haben nur noch die Größe zweier zusammengeklebter Streichhölzer und werden somit nicht mehr klassisch implantiert, sondern nur noch unter die Haut injiziert. Diese drastische Volumenreduktion geht dank modernster Technik nicht auf Kosten der Batteriekapazität bzw. Funktionalität. Zudem kann man diese neueste Generation der implantierbaren Ereignisrekorder aus der Ferne überwachen. Hierzu wird auf das Smart-Phone des Patienten eine App installiert. Der Eventrekorder nimmt über die Bluetooth Technologie Kontakt zu dieser App auf und kann somit aktuelle Daten ohne wesentliche zeitliche Verzögerung an den Arzt übermitteln. Durch diese telemedizinische Nachsorge behält der Patient seine vollste Mobilität.

Klassische Indikationen zur Implantation von Ereignisrekordern

Eventrekorder zur Synkopen-Diagnostik

Das initial am häufigsten zur Implantation eines Ereignisrekorders führende klinische Ereignis war die Ohnmacht, die sogenannte Synkope.

Etwa 300.000 Deutsche erleiden jährlich eine Ohnmacht. Dies kann ein einmaliges Ereignis sein, jedoch gibt es auch Patienten, die immer wieder unter Synkopen leiden. Die Gründe hierzu sind nicht leicht zu erkennen. Neben vermeidlich harmlosen Krankheitsbildern, wie der orthostatischen Dysregulation, bei welcher es durch plötzlichen Lagewechsel, insbesondere vom Liegen zum Stehen, zu einer Ohnmacht kommt, können auch lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen die Ursache sein. Trotz mannigfaltiger Diagnostik lassen sich diese häufig nicht nachweisen. In diesem Fall kann die Implantation eines Ereignisrekorders dringend indiziert sein.

Beispielhaft wurden im PICTURE Register, einer prospektiven, multizentrischen Studie 570 Patienten mit unerklärlicher Bewusstlosigkeit untersucht. Trotz im Mittel 13 verschiedener Tests konnte keine Ursache ermittelt werden, so dass die Patienten mit einem Ereignisrekorder versehen wurden. Innerhalb des ersten Überwachungsjahres trat bei einem Drittel der Patienten eine erneute Bewusstlosigkeit auf. Bei 78 Prozent der Patienten konnte die Ursache geklärt werden, welche überwiegend kardial bedingt war.

Neuere Indikationen zur Implantation von Ereignisrekordern

Vorhofflimmern

Neben dieser klassischen Indikation zur Eventrekorder-Implantation wird diese Technologie in den letzten Jahren zunehmend zur Diagnostik der häufigsten Herzrhythmusstörung, dem Vorhofflimmern, eingesetzt.

Vorhofflimmern ist eine der Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts. Das Entstehen bzw. die Ursachen dieser Erkrankung sind nicht vollumfänglich verstanden. Auslösende bzw. begünstigende Faktoren für das Entstehen sind Bluthochdruck, die koronare Herzerkrankung, Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz), Herzklappenerkrankungen sowie Diabetes mellitus. Auch das Lebensalter hat einen wesentlichen Einfluss. So verdoppelt sich das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln ab dem 50. Lebensjahr mit jeder Altersdekade. Rund 25 % der Menschen ab 40 Jahren sind im Laufe ihres Lebens vom Vorhofflimmern betroffen. Allein in Deutschland leiden rund 1,8 Millionen Menschen an dieser



Dr. med. Thomas Gaspar im Patientengespräch mit Rainer Reich
(Foto: Lutz Weidler)

Rhythmusstörung. Die Zahl der Patienten soll sich Experten zufolge bis zum Jahr 2050 sogar verdoppeln.

Beim Vorhofflimmern kommt es zu einer krankhaften wirbelsturmartigen elektrischen Aktivierung der oberen Herzkammern, den Vorhöfen. Hierdurch wird die natürliche Zündkerze des Herzens, der Sinusknoten, überlagert und der Vorhof wird chaotisch mit bis zu 500 elektrischen Impulsen pro Minute erregt. Es kommt zu einer unkoordinierten Kontraktion, wodurch die mechanische Funktion

gänzlich aufgehoben wird. Durch die fehlende Regulierung des Sinusknotens pumpen die Hauptkammern das Blut chaotisch und unregelmäßig (arrhythmisch) in den Kreislauf.

Die möglicherweise größte Gefahr des Vorhofflimmerns ist das Auftreten eines Schlaganfalls. Durch den Verlust der mechanischen Funktion der Vorkammer kommt es zu einem verlangsamten Blutfluss, vor allem in den Herzohren, einer kleinen Ausstülpung der Vorhöfe. Insbesondere das linke Herzohr ist bei Patienten mit Vorhofflimmern ein häufiger Entstehungsort für Blutgerinnsel, die zum Schlaganfall führen können. Menschen mit Vorhofflimmern haben ein bis zu 5-fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden.

Somit beruht die Vorhofflimmertherapie auf zwei Säulen:

Neben der symptomatischen Therapie ist die Gabe von Medikamenten zur Blutverdünnung, die sogenannte orale Antikoagulation zur Vermeidung von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern, ein wichtiger Therapiepfeiler. Zudem gibt es die Möglichkeit, das Vorhofohr mit einem kleinen „Stöpsel“, einen Okkluder, dauerhaft zu verschließen um so die Bildung von Blutgerinnseln zu verhindern.

Eventrekorder zur Schlaganfall-Prophylaxe

Der ischämische Schlaganfall der auf eine Unterbrechung der Gehirndurchblutung zurückzuführen ist, ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für Behinderung und Tod. In bis zu 30 Prozent der Fälle bleibt die Ursache ungeklärt. Solche Schlaganfälle nannte man „kryptogen“.

In der 2014 veröffentlichten Studie CRYSTAL AF, wurden 441 Patienten nach einem solchen, „kryptogenem Schlaganfall“ untersucht. Es wurde entweder mittels Standard-EKGs oder mit Hilfe implantierter Ereignisrekorder nach Vorhofflimmern als Ursache des Schlaganfalls gesucht. Bereits im ersten Halbjahr nach dem Schlaganfall wurde bei sechs Mal mehr Patienten mit Ereignisrekorder ein Vorhofflimmern nachgewiesen als bei jenen mit einer konventionellen Überwachung. Es zeigte sich zudem, dass vier von fünf der Patienten die jeweils erste Episode des Vorhofflimmerns nicht bemerkt haben.

Entsprechend dieser Ergebnisse wird heutzutage nach einem Schlaganfall unklarer Ursache die Implantation eines Ereignisrekorders zu Detektion von unerkanntem Vorhofflimmern empfohlen. Insbesondere durch die Möglichkeit der Fernüberwachung können Rhythmusstörungen schneller detektiert und eine notwendige Therapie (z. B. die Vergabe von Blutverdünnern) zügig eingeleitet werden.

Eventrekorder zur Rhythmusüberwachung nach Vorhofflimmer-Ablation

Wie oben beschrieben ist eine der wichtigsten Säulen der Vorhofflimmertherapie die Vergabe von

Pressemitteilung

CE-Zulassung des Confirm Rx™ Insertable Cardiac Monitor (ICM), der als weltweit erster Smartphone-kompatibler ICM Ärzte dabei unterstützt, auch besonders schwer erkennbare Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern (AF) zu identifizieren, um Orientierungshilfen für entsprechende Therapien zu geben. Der Confirm Rx ICM überwacht kontinuierlich den Herzrhythmus des Patienten und übermittelt die entsprechenden Daten proaktiv über die Mobile-App myMerlin™ an den Arzt, damit dieser seinen Patienten aus der Ferne überwachen und gegebenenfalls behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen genau diagnostizieren kann.

Der Confirm Rx ICM bietet zudem eine intuitive, indikationsorientierte Programmierung durch einfache Berührung sowie Fernüberwachung über das Merlin.net™ Patient Care Network, was die Technologie auch für die Behandlung und Nachkontrolle durch den Arzt sehr komfortabel macht.

Blutverdünnern, die orale Antikoagulation, zur Vermeidung von thromboembolischen Komplikationen. Neben dem Vorhandensein des Vorhofflimmerns wird die Indikation zur Antikoagulation aufgrund des Schlaganfallrisikos, welches je nach individuellen Risikofaktoren bei bis zu 15,2 Prozent pro Jahr liegt, gestellt. Die Hauptlimitation der Antikoagulation ist das hiermit verbundene Blutungsrisiko.

Die Vorhofflimmer-Ablation, das gezielte Veröden der Störungserregern im Vorhof, ist in der Lage bei einem relevanten Anteil der Patienten die Rhythmusstörung dauerhaft zu beseitigen. Im Falle einer erfolgreichen Ablation fällt bei diesen Patienten auch die Indikation zur oralen Antikoagulation weg. Die optimale Nachsorge von diesen Patienten wird entsprechend der Literatur mit implantierbaren Systemen wie zum Beispiel Eventrekordern gewährleistet. Erst mit Unterstützung dieser Technologie ist der Kardiologe in der Lage bei einem Anteil der Patienten die risikobehaftete orale Antikoagulation nach Ablationsbehandlung zu beenden.

Zusammenfassung und Ausblick

Implantierbare Eventrekorder sind ein Standarddiagnostikum im Falle von wiederkehrenden unerklärlichen Synkopen. Doch zunehmend wird diese Technologie zur Detektion von Herzrhythmusstörungen wie dem Vorhofflimmern eingesetzt. Neben der Verlaufskontrolle nach medikamentösen oder Katheter-basierten Therapien von bekanntem Vorhofflimmern wird bei Schlaganfällen unklarer Ursache nach unentdecktem Vorhofflimmern gesucht um das Wiederauftreten von weiteren Schlaganfällen durch die Initiierung einer oralen Antikoagulation zu vermeiden (Sekundärprävention). Die kontinuierliche Überwachung und insbesondere die Kombination mit der Telemedizin birgt eine große diagnostische und therapeutische Sicherheit für Arzt und Patient.

Inwieweit diese Überwachung zukünftig zum Vorhofflimmer Screening in bestimmten Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko bereits vor einem Schlaganfall eingesetzt wird (Primärprävention) bleibt abzuwarten.

Informationen



■ Herzzentrum Dresden – Abteilung für Invasive Elektrophysiologie

Chefarzt PD Dr. med. habil.
Christopher Piorkowski
Leitender Oberarzt Dr. med.
Thomas Gaspar
Fetscherstraße 76
01307 Dresden
Tel.: 0351 450-1901 und -1903
Fax: 0351 450-1902
hzd-rhythmologie@herzzentrum-dresden.com

■ Abbott Deutschland

Astrid Tinnemans Unternehmenskommunikation
Helfmann-Park 7
D-65760 Eschborn
+49 (0)6196-77110
+49 (0)01803-666546 Service
www.sjm.de

Nicht-invasive Stimulation des menschlichen Gehirns – Gegenwart und Perspektiven



tCS-EEG Therapiegerät der Firma Neuroelectrics (www.neuroelectrics.com).



Prof. Dr. med.
Michael Nitsche

Das Gehirn ist ein im Wesentlichen elektrochemisches Organ. Nervenzellen kommunizieren miteinander durch den Austausch elektrischer und chemischer Signale, und das Zusammenwirken dieser physiologischen Mechanismen ist eine wichtige Grundlage für Erleben und Verhalten. Störungen dieser Kommunikation können zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen führen, treten aber auch im normalen Alterungsprozess auf. Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren umfassen eine Vielzahl von Methoden, die es erlauben, diese Vorgänge im Gehirn zu verändern. Sie kommen in der Grundlagenforschung zur Anwendung, in der sie helfen können, die Arbeitsweise des menschlichen Gehirns besser zu verstehen. In den letzten Jahren werden sie aber auch zunehmend hinsichtlich therapeutischer Perspektiven zur Verminderung krankhafter oder altersbedingter Veränderungen der Gehirnfunktionen untersucht.



Prof. Dr. med. Agnes Flöel

Das menschliche Gehirn ist ein außerordentlich komplexes Organ, das Milliarden von Nervenzellen enthält. Diese sind vielfältig miteinander vernetzt. Der Informationsaustausch zwischen Nervenzellen gelingt durch die Fortleitung elektrischer Signale, sogenannter Aktionspotentiale, die zur Ausschüttung von Botenstoffen an den Verbindungen der Nervenzellen führen und damit die Aktivierung oder Deaktivierung des Folgeurons bedingen. Über diesen grundlegenden Mechanismus können ganze Netzwerke im Gehirn in ihrer Aktivität verändert werden, die unser Erleben, Verhalten, und die Durchführung von Bewegungen steuern. Ein weiteres wichtiges Merkmal dieser Verbindungen zwischen Nervenzellen ist, dass ihre Stärke, und damit die Güte der Informationsübermittlung erhöht oder vermindert werden kann. Diese Phänomene werden Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression genannt und stellen eine wesentliche Grundlage von Lernprozessen und Gedächtnisbildung dar.

Diese grundlegenden Funktionsmechanismen des Gehirns machen es plausibel, warum eine Intervention mit elektrischem Strom Gehirnfunktionen verändern kann. Studien im 19. und frühen 20. Jahrhundert konnten bereits zeigen, dass durch invasive Hirnstimulation, bei der Elektroden direkt auf der Hirnoberfläche platziert werden, Bewegungen und Wahrnehmungen ausgelöst werden können. Diese Studien haben wesentlich zu unserem heutigen Verständnis der Gehirnfunktionen beigetragen.

Neben diesen Verfahren, die Nervenzellen direkt aktivieren und ihre Effekte während der Stimulation erzeugen, wurden in den letzten Jahren nicht-invasive Stimulationsverfahren entwickelt, die die Erregbarkeit und Aktivität des Gehirns nachhaltig beeinflussen können. Hierbei handelt es sich unter anderem um die transkranielle Gleichstromstimulation (englisch transcranial direct current stimulation, tDCS). Bereits in den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde berichtet, dass das Anlegen

eines schwachen elektrischen Feldes über einer Zielregion im Tierversuch zu einer polaritätsabhängigen Verstärkung oder Verminderung der Aktivität von Nervenzellen führt und dass diese Effekte bei einer genügend langen Stimulation über Stunden anhalten können. Dieses Verfahren ist vor allem deshalb konzeptuell interessant, weil es vorhandene Aktivität von Nervenzellen verstärkt oder abschwächt, und die langanhaltenden Auswirkungen der Stimulation der Langzeitdepression und Langzeitpotenzierung ähnlich sind. Hierdurch können Aktivitätsmuster des Gehirns, die für psychologische und Verhaltensprozesse relevant sind, gezielt und überdauernd verändert werden. Letzteres ist vor allem relevant, um therapeutische Effekte zu erzielen, für deren Effizienz eine gewisse Stabilität essentiell ist. Ende des 20. Jahrhunderts wurde die transkranielle Gleichstromstimulation dann in größerem Maßstab als nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren für die Anwendung beim Menschen weiterentwickelt. Es konnte zunächst für Bewegungsareale des Gehirns, aber in der Folge auch für andere Gebiete wie Sprachareale, belegt werden, dass diese Stimulation in Abhängigkeit von ihrer Polarität die Erregbarkeit der Zielareale erhöht oder vermindert. Darüber hinaus führt eine Stimulation über einige Minuten ähnlich wie im Tierexperiment zu Nacheffekten.

Über die physiologischen Effekte hinaus wurde auch beim Menschen untersucht, ob diese Stimulation Gedächtnis – oder kognitive Kontrollfunktionen verändern kann. Und tatsächlich konnte gezeigt werden, dass tDCS das Lernen von Bewegungen, sprachliche Gedächtnisfunktionen, Arbeitsgedächtnisleistungen und kognitive Kontrollfunktionen moduliert. Beispielsweise konnte eine aktuelle Studie mit jungen gesunden Teilnehmern zeigen, dass die simultane Applikation von tDCS das Lernen eines neuen Vokabulars erleichtert. Diese Verbesserung verschwand nicht direkt nach Ende der Stimulation, sondern war auch noch eine Woche später nachweisbar. Besonders spannend ist in diesem Zusammenhang, dass eine solche Kopplung von Stromapplikation und Training über mehrere Tage nicht nur die trainierten Funktionen steigern kann, sondern auch ähnliche, aber gar nicht unmittelbar geübte Funktionen verbessert.

Die Möglichkeit der Erzeugung von Lernen und Verhaltensveränderungen legt es nahe, tDCS auch bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen einzusetzen, bei denen entsprechende Funktionen pathologisch verändert sind. In einer Vielzahl von Pilotstudien wurden Auswirkungen der tDCS beschrieben, beispielsweise bei Depressionen, Halluzinationen bei Patienten mit Schizophrenie, Schmerzsyndromen, dementiellen Erkrankungen und in der Rehabilitation motorischer und sprachlicher Schwierigkeiten (sog. Aphasie) nach Schlaganfall. So könnte tDCS eine vielversprechende Ergänzung zu bisherigen therapeutischen Interventionen, die v.a. auf intensivem Üben beruhen, darstellen. Mehrere Studien beobachteten z.B. bei Patienten mit Schlaganfallbedingter Aphasie – un-

Starstim ist ein hybrider Hirnstimulator, der EEG mit den drei Arten der nicht-invasiven elektrischen Stimulation kombiniert: Gleichstrom (tDCS), Wechselstrom (tACS) und random-noise (tRNS) Stimulation. Der StarStim von Neuroelectrics ist derzeit das weiterentwickeltste und flexibelste tDCS-System: ein Multikanal-Gleichstromstimulator mit simultaner EEG-Ableitung, der sich intuitiv programmieren lässt:

- bis zu 32 Stimulationselektroden,
- verschiedenste Simulationsformen programmierbar,
- parallele Stimulation und EEG-Aufnahme mit einem einzigen System,
- ultra-leichtes Gerät und komfortable Haube für eine mobile Anwendung,
- flexible und intuitive Software
- Sham- und Doppelblind-Stimulation sowie fernmedizinische Untersuchungen.

ter Anwendung der tDCS – eine bedeutsame Verbesserung der Erfolge, die durch ein alleiniges Benenningstraining erreicht werden können. In einer aktuellen wissenschaftlichen Arbeit zeigten Aphasiepatienten, dass neben dem Trainingserfolg, auch deren alltagsrelevante Funktionen von einem mehrtägigen durch die tDCS unterstützten Benenningstraining profitierten.

Die Patientengruppe, welche während des Trainings zusätzlich eine Stromapplikation bekam, konnte anschließend im Durchschnitt wieder besser beim Bäcker Brötchen bestellen oder einem Arzt besser ihre Beschwerden vermitteln. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit konnten einige wenige Studien vielversprechende Ergebnisse für positive Effekte auf Gedächtnisfunktionen liefern. Bei diesen Patientenkollektiven scheint ein Beginn eines tDCS-unterstützten Trainings insbesondere früh im Krankheitsverlauf, sobald oder noch bevor erste Symptome auftreten, sinnvoll zu sein, um eine bestmögliche Verbesserung zu erzielen oder einen weiteren Funktionsabfall zu verzögern oder gar zu verhindern. Das heißt letztlich, dass insbesondere Patienten mit subjektiven oder objektiven kognitiven Einschränkungen von einer solchen Therapie profitieren.

Entsprechende Effekte konnten allerdings nicht in allen Studien repliziert werden, therapeutische Auswirkungen waren nicht in jedem Fall klinisch bedeutsam, und bei den meisten Studien handelt es



*Dr. rer. medic.
Daria Antonenko*

Nicht-invasiver wireless tDCS-Stimulator.

Starstim wird erprobt bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen



Informationen

■ Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund



Abteilung für Psychologie und Neurowissenschaften

Prof. Dr. med. Michael Nitsche

Ardeystraße 67

44139 Dortmund

Telefon +49 (0) 231 10840

www.ifado.de



■ Universitätsmedizin Greifswald

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktorin

Prof. Dr. med. Agnes Flöel

Dr. rer. medic. Daria Antonenko

Ferdinand-Sauerbruch-Straße

17475 Greifswald

Telefon: +49 (0)3834 86-0 Zentrale

www.uni-greifswald.de



■ Dr. rer. medic. Rafal Nowak

www.neuroelectrics.com

Barcelona Office:

Avda. Tibidabo, 47bis

08035, Barcelona, Spain

tel. +34 932540363

fax. +34 932126445

email: rafal.nowak@neuroelectrics.com

Neuroelectrics (Barcelona, Spanien) ist ein führendes Unternehmen im Bereich der nicht-invasiven Neurotherapie. Wir entwickeln und produzieren qualitativ hochwertige medizinische Systeme und Produkte, die hauptsächlich in der Neurologie und verwandten Bereichen Verwendung finden, und stellt deren Support sicher. Das mittelständische Unternehmen betreut über autorisierte Fachhandelspartner den Homecare-Bereich ebenso wie Kliniken, Krankenhäuser und Reha-Einrichtungen.

sich um kleine Pilotstudien. Somit ist die tDCS gegenwärtig noch kein Verfahren der klinischen Routinetherapie, sondern ein experimentelles Verfahren. Studien, die Ansätze verfolgen, die Effizienz der tDCS zu erhöhen, sind deshalb dringend notwendig, um das vorhandene Potential dieser Methode zu nutzen. Hier ist vor allem die Notwendigkeit zu erwähnen, systematische experimentelle Ansätze auch an älteren Probanden durchzuführen, da sich Beobachtungen und positive Effekte in Studien mit jungen Teilnehmern nicht ohne Weiteres auf diese Altersgruppe übertragen lassen. Aufgrund des gut belegten Abbaus grauer und weißer Substanz im Gehirn sowie damit verbundenen Veränderungen in der Hirnchemie, Hirnaktivität und Konnektivität zwischen Hirnarealen liegt es nahe, dass die tDCS unterschiedliche Effekte im älteren Gehirn im Vergleich zum jungen gesunden Gehirn haben kann. So wurden beispielsweise bei der Stimulation derselben Hirnareale unterschiedliche Effekte auf Hirnaktivität und Konnektivität gezeigt, wenngleich auf Verhaltensebene ähnliche Effekte beobachtet wurden. Die Untersuchung der vermittelten Modulation von Hirnprozessen im älteren Gehirn kann dabei behilflich sein, die Wirksamkeit der tDCS besser zu verstehen und vor allem bei solchen Patientenkollektiven, die meist aus älteren Menschen bestehen, Aufschluss über die Effektivität eines solchen Ansatzes zu erhalten.

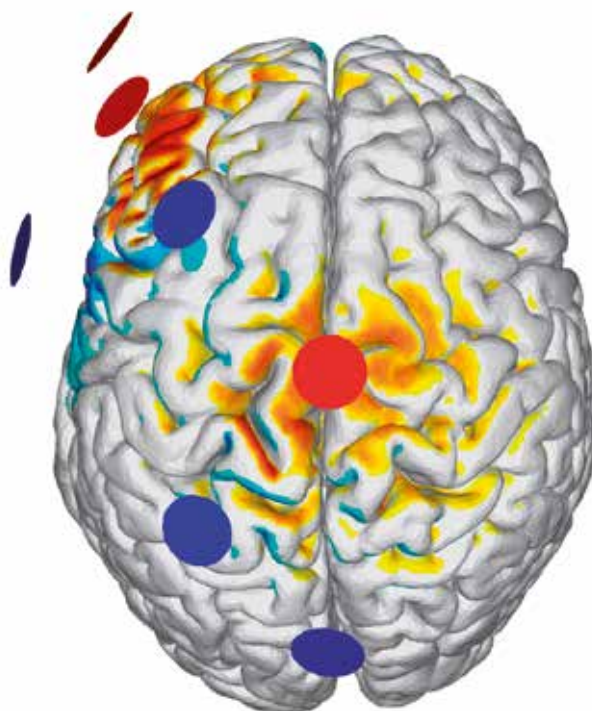
Insbesondere offen sind Fragestellungen hinsichtlich der Optimierung der Effektivität der Methode, der interindividuellen Faktoren, welche die Ansprechbarkeit auf die tDCS beeinflussen sowie die Übertragbarkeit der Effekte über den experimentellen Kontext hinaus, also deren ökologische Validität, die gegenwärtig unter anderem in mehreren durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekten bear-

beitet werden. Für diese Studien werden noch Probanden gesucht.

Teilnahme an Studien / Probendenaufwurf für Dortmund und Greifswald im vom BMBF geförderten TRAINSTIM Projekt:

Das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung untersucht in Dortmund, wie sich tDCS optimieren lässt, um möglichst lang anhaltende Effekte bei älteren Menschen zu erzeugen und darüber hinaus, inwiefern sich diese Stimulationseffekte leistungsfördernd – vor allem hinsichtlich Bewegungs- und Wahrnehmungsleistungen – auswirken. Hierfür werden gesunde Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Alter zwischen 50 und 80 Jahren gesucht. Bei Interesse kann Kontakt mit Frau Strzelec (Telefon 0231 1084322, email strzelec@ifado.de, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung, Ardeystrasse 67, 44139 Dortmund) aufgenommen werden.

An der Universitätsmedizin Greifswald untersuchen wir, wie sich die Kombination von tDCS mit mehrtägigem kognitivem Training auf die Leistung in verschiedenen Aufgaben (wie das Gedächtnis oder das Denkvermögen) bei älteren Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Erwerbs- sowie im Rentenalter auswirkt und ob wir langanhaltende Effekte auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit erzielen können. Außerdem führen wir eine Magnetresonanztomographie des Kopfes durch, um die Effekte auf Ihr Gehirn zu überprüfen. Für unsere Studien suchen wir gesunde Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Alter zwischen 50 und 80 Jahren. Bei Interesse kann Kontakt mit Frau Hayek (email: studteamneurologie@uni-greifswald.de; Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald, bei Angabe Ihrer Telefonnummer rufen wir Sie gerne zurück) aufgenommen werden.



Das Starstim-System ermöglicht mehrere Elektrodenmontagen, die so angeordnet werden können, dass spezifische multifokale Netzwerke erreicht werden können. In Verbindung mit einem Stimulationsoptimierungs-Service bietet der StarStim die Möglichkeit, ein einzelnes Gehirn zu segmentieren und dabei das Stimulationsziel iterativ anzupassen.

Das Klinefelter Syndrom und seine klinischen Folgen

Die häufigste genetische Erkrankung des Mannes

Das androgene Hormon Testosteron zeigt in vielen Zielorganen Wirkung: Dies reicht vom Fettstoffwechsel über Gefäßfunktionen, psychische Effekte, die Bildung der roten Blutkörperchen, Knochenstoffwechsel, Haarwachstum bis hin zur Beeinflussung des Prostatagewebes und der Spermienbildung.

Bei vielen Männern mit einem Klinefelter Syndrom besteht ein Testosteronmangel; meist beginnt bei ihnen die Testosteronproduktion im dritten Lebensjahrzehnt zu schwinden, jedoch gibt es auch viele Patienten, die einen Androgenmangel (Hypogonadismus) bereits während der (dann unvollständig) ablaufenden Pubertät aufweisen. Andererseits können manche Männer mit einem Klinefelter Syndrom die Testosteronproduktion bis ins hohe Alter auf einem normalen Niveau halten. Das Klinefelter Syndrom ist charakterisiert durch ein überzähliges X-Chromosom, das in allen oder einigen (Mosaik) Zellen des Körpers vorhanden ist. Der Chromosomensatz wird meist mit 47,XXY bezeichnet. Das Syndrom entsteht bereits bei der Verschmelzung von Eizelle und Samenzelle der Eltern, ist also angeboren. Die Hälfte der Fälle kommt vom Vater, die andere Hälfte von der Mutter. Es gibt auch Fälle, in denen mehr als ein überzähliges X-Chromosom vorhanden ist.

Und: das Klinefelter Syndrom ist nicht selten. Jeder 500te Mann ist davon betroffen. Es ist damit die häufigste genetische Erkrankung des Mannes. Leider wird das Klinefelter Syndrom immer noch nur zu ca 20–30 Prozent erkannt. Viele Männer leiden also unnötig durch ausbleibende Behandlung.

Es gibt Hinweise, nach denen nicht allein der Testosteronmangel, sondern auch die Anwesenheit eines überzähligen X-Chromosoms an sich und die Anzahl von insgesamt 3 Geschlechtschromosomen zu der auffällig erhöhten Morbidität und Mortalität von Männern mit Klinefelter Syndrom beiträgt. Die Erkrankungen erstrecken sich über psychische Entitäten bis hin zu metabolischen und inflammatorischen Störungen.

Diese Probleme sind Libidoverlust und Depressivität sowie Antriebsmangel aber auch Stoffwechselprobleme wie Diabetes mellitus, schlechte Blut-

fettkonstellationen, Blutarmut (Anämie) und Osteoporose. Viele Männer mit Klinefelter Syndrom leiden unter vermindertem Muskelaufbau und zunehmendem Fettanteil, gerade um die Hüften herum.

Die Fertilität von Patienten mit Klinefelter Syndrom ist stark eingeschränkt, bei fast allen findet sich eine Azoospermie. Neueste Ergebnisse zeigen jedoch, dass dennoch eine Restspermatogenese bestehen kann. Mit der neuen Methode der Micro-TESE operierte Patienten zeigen zu 40–50% Spermien in einzelnen tubuli seminiferi (Samenkanälchen im Hoden). Der Erfolg einer solchen operativen Maßnahme wird vom jüngeren Alter und höheren Serumtestosteronspiegeln der Patienten begünstigt. Vor einer möglichen Testosterontherapie, die die Gonadotropinsekretion und damit die Spermatogenese inhibieren würde, ist daher die Frage einer möglichen gewünschten Vaterschaft zu klären.

Die Therapie eines Hypogonadismus erfolgt bei Männern mit Klinefelter Syndrom wie bei anderen Patienten mit einem Testosteronmangel. Eine Option ist die Verwendung des Testosterongels, das täglich morgens oder abends auf den Körper aufgetragen wird. Viele Patienten sind mit dieser Möglichkeit der Anwendung sehr zufrieden, da zuverlässig Testosteronspiegel im Normbereich erzielt werden. Ein anderes transdermales Präparat ist ein Testosteronpflaster, von dem jeweils zwei abends aufgeklebt werden. Viele Patienten berichten hier über Hautreizungen. Eine langjährig bekannte Therapieoption sind die Injektionen mit Testosteronanthat, die alle 2 bis 3 Wochen intramuskulär erfolgen. Der Nachteil besteht hier in den hohen Spitzenkonzentrationen von Testosteron und den von vielen Patienten als unangenehm berichteten Spiegelschwankungen. Langwirksames Testoste-



Prof. Dr. med. Michael Zitzmann

Mit Gelen können Testosteron-Serumspiegel im physiologischen Bereich erzielt werden ohne die Gefahr supraphysiologischer Spitzen, wie es z.B. bei Testosteronantat-Injektionen der Fall ist. Das ist der große Vorteil dieser Applikationsform.

Die gängigsten Gele haben Testosteronkonzentrationen zwischen 1,0% bis maximal 2,5%. Sie unterscheiden sich auch in der aufzutragenden Menge an Gel. Eines der im Markt erhältlichen Gele ist bereits 10 Minuten nach dem Auftragen wieder abwaschbar ohne dass der Erfolg der Therapie gefährdet ist.

Informationen

■ **Universitätsklinikum Münster**
Centrum für Reproduktionsmedizin
und Andrologie, Abteilung für Klinische und Operative Andrologie
Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
Albert-Schweitzer-Campus 1,
Gebäude D11
Anfahrt: Domagkstraße 11
48149 Münster
+49 251 / 83 - 5 60 95 Sekr.

■ **47xxy klinefelter syndrom e.v.**
Selbsthilfekontaktstelle Regensburg
Franz Schorpp erster Vorsitzender
Träger der Verdienstmedaille des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland
Markusweg 4. 93167 Falkenstein
franz.schorpp@47xxy-klinefelter.de
T 09462-5673 Mo-Fr: 8-10 h u.
Mo: 20-22 h
F 09462-911714
<https://www.facebook.com/klinefeltersyndrom.nrw>
<https://www.facebook.com/klinefelter.syndrom>
<http://www.47xxy-klinefelter.de/>
Spendenkonto
Deutsche Apotheker- und Ärztebank
DE41 3006 0601 0003 8117 14

■ **GALENpharma GmbH**
Wittland 13
24109 Kiel
Tel. 0431 - 58518 - 0
E-Mail: vertrieb@galenpharma.de
<http://www.galenpharma.de>

Broschüre



ronundekanoat i.m. wird alle 10-14 Wochen appliziert: hier entstehen zuverlässige Serumspiegel. Die oben dargelegten Nachteile des Testosteronanthats werden bei diesem Präparat vermieden. Nur bei der noch zu klärenden Frage der Anwesenheit von Spermien, die eventuell eingefroren werden könnten, sollte man von einer Testosterongabe Abstand nehmen und die Gabe von anderen Substanzen, die der Endokrinologe in ihrer Wirkung genau steuern muss, erwägen.

Die Überwachung einer Testosterontherapie beinhaltet eine regelmäßige Bestimmung der oben aufgeführten testosteronabhängigen Parameter. Dabei ist insbesondere auf die Prostata und das rote Blutbild zu achten. Untersuchungen sollten nach Beginn der Therapie nach ca. 3 Monaten erfolgen, danach können längere Abstände von 6 Monaten bis zu einem Jahr ausreichen.

Die Wirkung des Testosterons ist aber nicht bei allen Männern gleich. Dosis-Wirkungsstudien in androgen-ablatierten Männern zeigen eine Nicht-Linearität der Androgenwirkung, die von Gewebe zu Gewebe differiert. Die Assoziation ist log-linear; das heißt, die Androgenwirkung ist wesentlich stärker bei Spiegeländerungen im niedrigen Bereich der Testosteronkonzentrationen, wohingegen Erhöhungen der Testosteronkonzentration im hohen Normal- und supraphysiologischen Bereich nur noch geringe Effekte zeigen. Tatsächlich ist es dieses Phänomen der nicht-linearen Androgenwirkung, das klinisch zwischen hypo- und eugonadalen Männern unterscheiden läßt. Wenn die Androgenwirkung linear wäre, könnte keine so deutliche Trennung zwischen hypogonadalen Patienten und eugonadalen Männern beobachtet werden. Dennoch werden auch zwischen eugonadalen Männern Unterschiede in der Androgenität beobachtet und gleichermaßen zeigen einige Patienten mit Hypogonadismus ein deutlicheres Ansprechen auf eine Testosteronsubstitution als andere. Diese Beobachtungen lassen sich nicht allein durch Testosteronspiegel erklären, sondern sind möglicherweise in den weiteren Schritten der Androgen-Signalkaskade begründet.

Eine große Bandbreite von klinischen Bildern kann mit Mutationen im Androgenrezeptor korre-

liert werden; dies beginnt mit der kompletten Androgen-Insensitivität und partiellen Defiziten der Androgenwirkung. Feinere Abstufungen der androgen-induzierten Transkriptionsaktivität werden mit dem CAG repeat Polymorphismus des Androgenrezeptor-Gens, das auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, verbunden. Dieser Polymorphismus kodiert eine Polyglutaminkette variabler Länge im Rezeptorprotein. Je länger diese Polyglutaminkette ist, desto schlechter ist die Testosteronwirkung. Der Normalbereich für die Anzahl dieser Triplets liegt zwischen 9 und 37.

Innerhalb des Normalbereiches der CAG repeat-Länge gibt es deutliche ethnische Unterschiede mit kürzerer Kettenlänge bei Afrikanern, gefolgt von Kaukasiern und letztlich Asiaten mit deutlich längeren Triplet-Längen. Querschnittsstudien bei eugonadalen Männern zeigen eine deutliche Beeinflussung der Androgenwirkung in Bezug auf die Prostata, die Knochendichte, das Haarwachstum, den Lipidstoffwechsel und die Gefäßfunktionen, psychische Faktoren und auch die Spermatogenese durch den CAG repeat Polymorphismus. Das betrifft



natürlich auch die Klinefelter Patienten. Besonders wird der Effekt bei älteren Patienten über 40 Jahre beobachtet.

Bei Männern mit einem Klinefelter Syndrom sind mindestens zwei X-Chromosomen und daher auch zwei Gene für den CAG repeat Polymorphismus vorhanden. Es gibt Hinweise darauf, dass meist das längere Gen aktiv ist und das schwächere inaktiviert wird. Damit würde die Testosteronwirkung bei vielen Klinefelter Patienten abgeschwächt. Diesen Aspekt gilt es möglicherweise in Zukunft zu berücksichtigen. Diese Patienten bedürfen also besonderer Aufmerksamkeit bei der Testosterontherapie!

Insgesamt zeigen diese Darlegungen, dass noch viele Aspekte bei Männern mit Klinefelter Syndrom eine Rolle spielen können, die noch nicht ausreichend bekannt sind. Es geht nicht nur um Testosteronmangel, sondern auch um Genetik! Eine genauere Kenntnis würde auch den Patienten in Form einer optimierten Therapie helfen.

Der eigenverantwortliche Patient – Sinn und Nutzen von Selbst-Tests

Mit einer Serie von Selbst-Tests aus der Apotheke können Patienten inzwischen unkompliziert und zuverlässig wertvolle Informationen gewinnen und körperliche Veränderungen frühzeitig hinterfragen, um anschließend gezielt einen Termin beim Facharzt zu vereinbaren. Das Produkt hat sich beim Schwangerschaftsnachweis längst etabliert.

Mit kompetenter Beratung bieten Apotheker ihren Kunden so eine einfache Möglichkeit der Vorsorge – und gewährleisten durch ausführliche und fachkompetente Beratung, dass die Testkits korrekt angewendet werden. Der Pharmazeut steht hier als direkter Ansprechpartner zur Verfügung.

Wenn es um die eigene Gesundheit geht, gilt für die meisten Menschen heute die Maxime „Wissen statt warten“. Eigenverantwortlich und selbstbestimmt suchen immer mehr Patienten schnelle Hilfe und zuverlässige Antworten – nicht nur bei akuten Beschwerden, sondern auch in Bezug auf Prävention und Familienplanung. In diesem Zusammenhang gewinnt neben der Selbstmedikation auch die Selbstdiagnostik zunehmend an Bedeutung; auch als Beratungsangebot durch den Apotheker.

Medizinisch validierte Selbst-Tests für zu Hause liefern damit wichtige Hinweise und weiterführende Ergebnisse für den behandelnden Mediziner sowie Impulse für das anschließende Beratungsgespräch in der Praxis.

Für den Pharmazeuten ist dieser Paradigmenwechsel eine Herausforderung sich als persönlicher Ansprechpartner zu positionieren – und auch gleichzeitig eine neue Option im Kundenkontakt.

Beschwerden auf den Grund gehen

Unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Bauchschmerzen, Brennen beim Wasserlassen, Magenbeschwerden, Blähungen oder Durchfall – Patienten mit derartigen Symptomen können sich schon vor einem ersten Arzttermin Gewißheit verschaffen.

Viele Betroffene äußern in der Apotheke bereits eine Vermutung, was der Auslöser für die jeweilige Symptomatik sein könnte.

Mit den Veroval® Selbst-Tests sind schnell zuverlässige Antworten auf viele wichtige Gesundheitsfragen zu erwarten. Die Ergebnisse liegen häufig innerhalb weniger Minuten vor. Der Test muss übrigens nicht an ein Labor geschickt werden, wie dies bei anderen Selbst-Tests häufig der Fall ist. Zur Selbstdiagnostik stehen mittlerweile eine große Bandbreite an Heimtests zur Verfügung. Diese umfassen insgesamt vier Kategorien:

- akute Beschwerden
- Prävention
- Intoleranz/Allergie
- Familienplanung

Zur Kategorie „akute Beschwerden“ gehören zum Beispiel Selbst-Tests auf Eisenmangel oder Harnwegsentzündungen. In die Kategorie „Prävention“ fallen z.B. Cholesterintests sowie die Magen- (H. pylori) und Darm-Vorsorge (fäkales okkultes Blut). Hauptrisikofaktor für Magenschleimhautentzündungen und Magengeschwüre ist das Bakterium *Helicobacter pylori* (H. pylori). Es kann bereits in der Jugend den Magen besiedeln, verursacht aber oft über Jahrzehnte kaum oder nur diffuse Symptome. Die Infektion mit *Helicobacter* führt zu einer chronischen Gastritis, die sich meist lediglich durch unspezifische Oberbauchbeschwerden, Aufstoßen, Blähungen, Übelkeit oder Völlegefühl bemerkbar macht. Da jedoch das Risiko eines Magengeschwürs erhöht ist, empfiehlt sich für Menschen mit häufigen Verdauungsbeschwerden ein Selbst-Test auf H. pylori. Anhand einer kleinen Blutprobe aus der Fingerkuppe können Patienten schnell ermitteln, ob sie sich mit dem Magenkeim infiziert haben. Der Test ermittelt, ob spezifische Antikörper gegen H. pylori im Blut vorhanden sind. Falls das Ergebnis positiv ausfällt, wird der Apotheker umgehend zum Arztbesuch raten. Der Mediziner kann den Magenkeim mit einer speziellen Therapie zuverlässig eliminieren – einer Kombination aus Antibiotika und Medikamenten zur Säurehemmung sog. Protonenpumpenhemmern.

Selbst im Bereich „Intoleranz/Allergie“ können Patienten heute eigenhändig testen, ob sie auf Pollen, Milben oder Katzenhaare allergisch reagieren oder unter einer Gluten-Intoleranz leiden. Diese führt zur Zöliakie, einer chronischen Darmerkrankung. Ursache ist die Unverträglichkeit von Gluten. Dieses Klebereiweiß kommt in verschiedenen Getreidesorten wie Dinkel, Weizen, Kamut, Roggen, Hafer und Gerste vor. Hirse, Mais, Reis, Amarant und Buchweizen sind dagegen glutenfrei.

Besteht eine Gluten-Unverträglichkeit, entzündet sich die Darmschleimhaut und die Betroffenen leiden schubweise unter Durch-

fall, Blähungen und Bauchkrämpfen. Typische Symptome sind außerdem Blässe, ungewollter Gewichtsverlust und eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit.

Zum Thema „Familienplanung“ gibt es inzwischen nicht nur den klassischen und über Jahrzehnte bewährten Schwangerschaftstest aus der Apotheke...Bleibt ein Paar ungewollt kinderlos, kann der Mann überprüfen, ob seine Samenflüssigkeit genügend Spermien für eine Zeugung enthält.

Es gibt mehrere mögliche Gründe für anhaltende Symptome. So können die Beschwerden auch auf eine andere Ursache als die vom Patienten vermutete zurückzuführen sein. Das Ergebnis könnte im Zweifelsfall auch falsch-negativ sein. Die Selbsttestung kann eine unkomplizierte, schnelle und sichere Möglichkeit darstellen, um einen Verdacht einzugrenzen oder auszuschließen.

Informationen

■ Apotheker Alexander Thrull

Löwen Apotheke
Salzufler Straße 10
33719 Bielefeld
Tel. 0521/331288
Fax. 0521/339737
www.loewen-apotheke-heepen.de
info@loewen-apotheke-heepen.de



■ Westfalen Apotheke

Amtmann-Bullrich-Straße 6
33719 Bielefeld
Tel. 0521/331901
Fax. 0521/333726
www.westfalen-apotheke-heepen.de
info@westfalen-apotheke-heepen.de



- www.hartmann.info
- www.veroval.de



Die Presbyopie

Neue Möglichkeiten zur Behandlung der Altersweitsichtigkeit

Diejenigen Patienten, die in jungen Jahren keine Sehhilfe benötigten, bemerken in der Regel ab Mitte 40 eine erste Sehverschlechterung beim Lesen. Der Augenarzt muss konsultiert werden. Dieser verordnet die in der Lebensmitte meistens erforderliche Lesebrille.

Bis Mitte 50 müssen die Lesebrillen immer wieder ersetzt und neu verordnet werden, da der Betroffene im Laufe der Zeit zunehmend sehschwächer wird – mit etwa 3 Dioptrien ist dann die Endstufe erreicht.

Neben der wachsenden Hilflosigkeit Personen, Gesichter und Gegenstände in der Nähe nicht mehr scharf sehen zu können, wird das Suchen nach der Lesebrille immer mehr zu einer zeitraubenden Angelegenheit.

Was passiert in der Lebensmitte mit unseren Augen?

Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich auch die Leistung des menschlichen Auges. Insbesondere nach dem 40. Lebensjahr treten gehäuft Beschwerden auf. Das Sehvermögen im Allgemeinen sowie die Fähigkeit Objekte im Nahbereich erkennen zu können, lässt bei vielen Menschen nach.

Das liegt hauptsächlich daran, dass die Augenlinse nicht mehr in der Lage ist, sich zu verkrümmen, so dass die Nahaussicht wie z. B. beim Lesen nicht mehr optimal funktioniert.

Der medizinische Hintergrund für diese Altersfehsichtigkeit ist der natürliche Alterungsprozess der Augenlinse. Ab dem 40. Lebensjahr verhärtet sich die Linse und ist somit nicht mehr ausreichend flexibel, um sich den jeweiligen Gegebenheiten und Abständen entsprechend anpassen zu können.

Die Patienten klagen über Schwierigkeiten und Einschränkungen im Berufs- und Alltagsleben:

Zeitungsbuchstaben verschwimmen beim Lesen, Beipackzettel von wichtigen Medikamenten können nicht mehr entziffert werden. Spätestens in diesem Stadium wenden sich nahezu alle Patienten an einen Augenarzt oder Optiker, um sich mit einer Lesebrille versorgen zu lassen, die allerdings nicht für eine Ursachenbehandlung zweckdienlich ist.

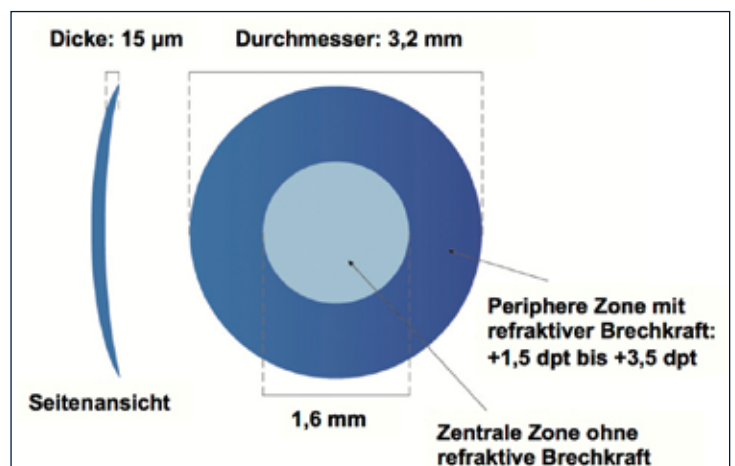
Zudem gibt es auch in Bezug auf diese unterstützende Sehhilfe einige erwähnenswerte Nachteile:

Der Patient sieht nun durch seine Lesebrille in der Nähe klar und deutlich, aber das gesamte Umfeld erscheint unscharf und verschwommen. Dabei gibt es ganz hervorragende und den Patienten nur minimal belastende operative Möglichkeiten, um die Altersfehsichtigkeit zu beseitigen. Die Altersweitsichtigkeit (medizinisch Presbyopie) lässt sich mittlerweile mit Laser oder mit speziellen Implantaten oder anderen Verfahren durchaus beheben. Die meisten Eingriffe können in örtlicher Betäubung vorgenommen werden, dauern in der Regel nur einige Minuten und haben ein eher geringes Risikoprofil (wobei dieses von Mensch zu Mensch natürlich unterschiedlich ist).

Der nachvollziehbare Wunsch, ohne Hilfsmittel brillenfrei leben und arbeiten zu können, kann



Prof. Dr. med. Gerd Auffarth



durch die moderne Augenchirurgie erfüllt werden.

Hornhautlaserbehandlung

Dem bekannten LASIK-Verfahren entsprechend, kann der spezialisierte Augenmediziner die Altersweitsichtigkeit auch mit dem sogenannten Excimer-Laser behandeln. Hierbei wird zunächst ein winziges Minideckelchen (Flap) aus der Hornhaut geschnitten und umgeklappt. Der freigelegte Bereich wird mit dem Laser so korrigiert, dass scharfes Sehen in der Nähe und der Ferne wieder möglich ist. Danach wird der Flap zurückgeklappt und heilt wieder an. Der Eingriff wird meist an beiden Augen durchgeführt. Durchgesetzt hat sich dieses Verfahren aber nicht. Auch wenn kontrollierte Studien recht gute Ergebnisse zeigen, haben sich im klinischen Alltag nicht alle Hoffnungen erfüllt.

Mono-vision-Therapien

Dabei wird ein Auge für das scharfe Sehen in der Nähe, das andere für die Ferne korrigiert. Das menschliche Gehirn fügt die Bilder dann entsprechend zusammen. Die Differenz zwischen den beiden Werten sollte nicht mehr als 2 Dioptrien betragen, weil diese Behandlung ansonsten eine Einschränkung des räumlichen Sehens nach sich ziehen würde.

Dieses Verfahren kann mit dem Laser an der Hornhaut durchgeführt werden oder mit einer Monofokallinse als sogenannter „refraktiver Linsenaustausch“. Hierbei wird die natürliche Linse wie bei der Star-Operation operativ entfernt und durch eine Kunstlinse ersetzt. In der Regel wird vor der Operation die sogenannte Mono-vision mit Kontaktlinsen simuliert.

Multifokallinsen

Der operative Linsenaustausch in Form einer Kataraktoperation bzw. der „StarOP“ gehört mit ca. 800.000 Eingriffen im Jahr in Deutschland zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen.

Eine sogenannte „Multifokallinse“ verteilt das einfallende Licht auf mehrere Brennpunkte im Auge, so dass scharfes Sehen sowohl in der Ferne als auch in der Nähe möglich ist. Es gibt unterschiedliche Multifokallinsen, die ihren Fokus verstärkt in der Nähe (Zeitungslesen), im Intermediärbereich (Computer) und der Ferne haben.

Das klingt zuerst verlockend, bringt aber auch Probleme mit sich. Durch die Verteilung des Lichtes erhält der eigentlich genutzte Fokus in der Regel nur einen gewissen Anteil des einfallenden Lichtes – z. B. 40 %. Das führt zu Schwierigkeiten beim Kontrastsehen und zu vermehrter Blendung. Dies kann insbesondere bei Nacht auch die Fahrtauglichkeit negativ beeinflussen.

Ein weiteres Grundproblem der Multifokallinse ist die Invasivität des Eingriffes. Die natürliche klare Augenlinse wird für immer entfernt und durch

eine künstliche Linse ersetzt. Es ist kein – wie häufig vermutet – oberflächlicher Eingriff, sondern ein Eingriff im Innern des Auges mit einem immer individuell abzuwägenden Nutzen/Risikoverhältnis.

Neue Technologien: Eine Mikrolinse als Implantat in der Hornhaut

Die Hornhaut ist ein Gewebe, das sich sehr gut mit bestimmten Lasern modulieren lässt. Schon vor mehr als 30 Jahren wurden kleine Mikro-Implantate als sogenannte „Inlays“ in die Hornhaut eingesetzt, um für die Patienten eine verbesserte Nahsicht zu erreichen.

In den letzten Jahren wurden modernere Inlays entwickelt, die auf unterschiedliche Weise eine Verbesserung der Tiefenschärfe erzielen.

Das „Microlens-Inlay“ der Firma Presbia ist als das erste sogenannte „refraktive Inlay“ in der medizinischen Anwendung. Es besteht aus einem gut verträglichen hydrophilem Polymer und hat einen Korrekturbereich von 1,5 bis 3,5 Dioptrien. Letztlich wird hiermit eine echte Linse in die Hornhaut des menschlichen Auges eingesetzt.

Die Grundidee ist ein neuer und fortschrittlicher Therapieansatz: Das sogenannte fern-dominante Auge bleibt unverändert und übernimmt weiterhin die Sicht in die Ferne. In das andere (nah-dominante) Auge wird die Mikrolinse eingesetzt. Hiermit wird eine sehr gute Nahsicht und eine etwas abgeschwächte Fernsicht hergestellt. Ob ein Patient diese Aufteilung des Sehens gut akzeptiert, wird mit bestimmten Testverfahren vor dem Eingriff geprüft.

Implantation mit dem Femtosekundenlaser

Zur Implantation wird ein Femtosekundenlaser benötigt, der eine Tasche in die Hornhaut schneidet, in die das Inlay mit einem besonderen Instrument eingesetzt wird. Das Implantat hat einen Gesamtdurchmesser von 3,2 mm, eine Dicke von 15 µm,



Informationen

■ Universitäts-Augenklinik Heidelberg

Prof. Dr. med. Gerd Auffarth
Ärztlicher Direktor
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
Tel. Pforte: 06221 56-6999
Notfallambulanz
24-h-Notdienst
Tel.: 06221 56-6996 oder 56-6999

Die Universitäts-Augenklinik Heidelberg zählt zu den modernsten Kliniken Deutschlands. Sie verfügt über alle Voraussetzungen der konservativen und ophthalmochirurgischen Therapien, einschließlich der modernen Laserchirurgie. Ergänzend zur Poliklinik ist ganztägig eine 24-Stunden-Notambulanz besetzt. Neben der stationären Versorgung der Patienten steht eine große Abteilung für ambulante Augenchirurgie zur Verfügung.

■ Presbia USA, Inc. (Zentrale)
7700 Irvine Center Drive, Suite 700
7700 Irvine Center Drive, Suite 700
Irvine, CA 92618, USA Irvine,
CA 92618, USA
Telefon: +1-949-502-7010
Telefon: + 1-949-502-7010
Fax: +1-323-832-8447 Fax: +
1-323-832-8447 info@presbia.com

■ Presbia Deutschland GmbH
Malmedyweg 45a
45481 Mülheim an der Ruhr
presbia.de

Broschüre



besteht aus einer peripheren Zone mit refraktiver Brechkraft zwischen +1,5 Dioptrien bis +3,5 Dioptrien und einer zentralen Zone ohne refraktive Brechkraft mit einem Durchmesser von 1,6 mm.

0,5 mm im Zentrum der Scheibe verfügen über eine Öffnung, um den Durchfluss von Sauerstoff und Nährstoffen zu gewährleisten. Das Inlay wird lediglich in örtlicher Betäubung (wie bereits beschrieben) in nur einem Auge implantiert. Eine belastende Vollnarkose ist für die minimal-invasive Implantation nicht notwendig. Der Patient kann nach einer bestimmten Beobachtungszeit die Klinik verlassen.

Insgesamt ließ sich sehr reproduzierbar ein deutlicher Anstieg des Nah-Sehvermögens erreichen. Die beidäugige Sehschärfe in die Ferne wurde nicht negativ beeinflusst. Auf dem operierten Auge kam es allerdings, ähnlich wie bei der oben erwähnten Monovision, zu einem Abfall des Fern-Sehvermögens.

Aufgrund der Durchsichtigkeit des Implantates gibt es keinerlei Probleme für andere bzw. weitere Untersuchungen des Auges. Wegen des hydrophilen Acrylatmaterials sowie der eingebauten zentralen Öffnung scheint dieses Implantat in der Hornhaut sehr gut verträglich zu sein. In Einzelfällen (0,5 %) traten Entzündungsreaktionen auf, die mit Steroiden behandelt werden konnten.

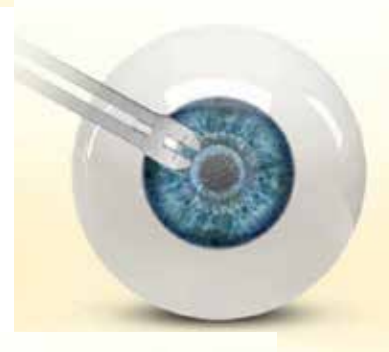
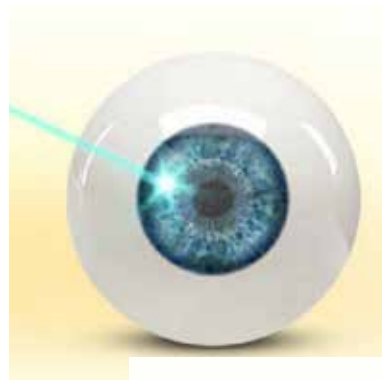
Ablauf der Operation

Nachdem der Patient eingehend untersucht und die Eignung für die Linse festgestellt wurde, wird ein Termin vereinbart. Am Operationstag werden dem Patienten lediglich betäubende Augentropfen am betreffenden Auge verabreicht. Eine Spritze o.ä. ist nicht notwendig. Der Patient wird dann anschließend auf eine spezielle Liege des Femtosekundenlasers zur Behandlung gebracht.

Nachdem alles steril abgeklebt und vorbereitet wurde, wird der Patient über einen kleinen Plastiktrichter mit dem Laser an dem betroffenen Auge verbunden. Man verspürt hier einen sanften Druck. Mit sehr hoher Präzision wird dann eine kleine etwa 3mm breite „Tasche“ in den tieferen Schichten der Hornhaut gelasert. Der Patient spürt hiervon nichts. In diese Tasche wird dann das Mikroimplantat eingesetzt und in der Mitte der Hornhaut zentriert. Nachdem der Sitz des Implantates geprüft wurde ist die OP abgeschlossen. Als Verband wird nur eine weiche Kontaktlinse aufgelegt – prophylaktisch appliziert der Chirurg lokal antibiotische und entzündungshemmende Tropfen.

Die Patienten bestehen bereits 30 Minuten nach Laserbehandlung und Implantation ihren ersten Sehtest! Bei den an der Universitäts-Augenklinik Heidelberg operierten Patienten lag schon am ersten Tag die unkorrigierte Sehschärfe in der Nähe zwischen 80-125%.

Mit dem Ausheilen des Befundes stabilisiert sich die Sehschärfe innerhalb einiger Tage und der Patient lernt ohne Brille mit beiden Augen sehr gut in der Ferne und in der Nähe zu sehen.



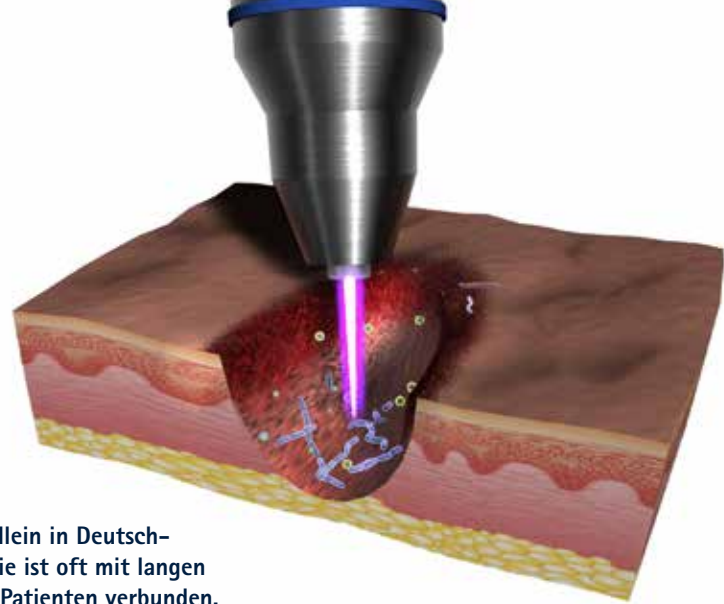
Zusammenfassung

Die Altersichtigkeit (=Presbyopie) (be)trifft irgendwann jeden Menschen. Es gibt verschiedene Verfahren, die zur Presbyopiebehandlung eingesetzt werden können. Neben Lasermodifikationen an der Hornhaut gibt es auch Therapie-Möglichkeiten durch moderne Implantate. Multifokallinsen werden anstelle der natürlichen Linse, die hierfür entfernt wird, in das Auge eingesetzt.

Neue Methoden, wie das Einsetzen einer kleinen Mikrolinse in die Hornhaut, sind deutlich weniger invasiv und könnten letztlich sogar auch wieder rückgängig gemacht werden. Die Operation wird mittels eines Femtosekundenlasers mit extrem großer Präzision durchgeführt. Die Stärke der Linse und der Leseabstand können individuell angepasst werden. Die Voruntersuchung durch einen Spezialisten ist essentiell, um die optimale Behandlungsmethode festzulegen.

Bei allen behandelten Patienten konnte mit der implantierten Mikrolinse in der Hornhaut eine Brillenfreiheit für die Nähe hergestellt werden. Die Eingewöhnungsphase ist in der Regel minimal.

Kaltplasmatherapie zur Behandlung chronischer Wunden



Die Zahl der Patienten mit chronisch infizierten Wunden steigt ständig. Allein in Deutschland sind mehr als 5 Millionen Menschen betroffen. Die derzeitige Therapie ist oft mit langen Krankenhausaufenthalten und dadurch einer geringen Lebensqualität der Patienten verbunden. Die jährlichen Kosten der Behandlung chronischer Wunden betragen in Deutschland über 5 Milliarden Euro. Beispiele für chronische Wunden sind zum einen das diabetische Fußsyndrom oder zum anderen postoperative Wunden nach chirurgischen Eingriffen. In einer Wunde, in der die Heilung durch andauernde Entzündung bzw. fehlendem Heilungsstimulus zum Stillstand gekommen ist, eine Reaktivierung zu initiieren, erfordert oftmals komplexe Behandlungsschritte. Hier hat sich in den letzten Jahren die plasmagestützte Wundbehandlung auf Basis von Kaltplasma als Vorteil erwiesen.

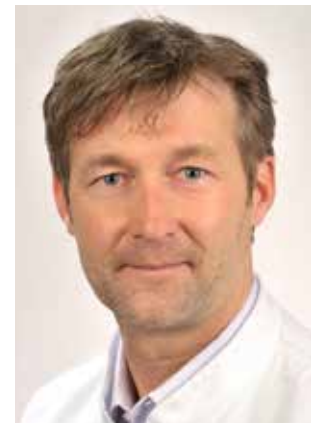
Allgemein wird unter einer chronischen Wunde eine persistierende, nicht-heilende Wunde verstanden, die unter konservativer Therapie keine Heilungstendenz zeigt. In derartigen Wunden sind die einzelnen Phasen der Wundheilung verlängert und überlagert, so dass die chronologische Abfolge gestört ist. So überwiegen auch in der eigentlichen Wachstumsphase der Wundheilung Entzündungsmechanismen, die ein Fortschreiten der Wundheilung von der Inflammationsphase in die Gewebephase verhindern. Ursachen können sowohl gewebespezifische als auch wundortypische als auch stoffwechseleigene Merkmale sein (Abb. 1).

Gefährdet für das Entstehen von chronischen Wunden sind z.B. Patienten mit Diabetes mellitus im Bereich der Füße, da sich im Langzeitverlauf der Stoffwechselerkrankung häufig eine diabetische Neuropathie entwickelt. Dadurch nimmt der Patient Schmerzen durch Bagatelverletzungen oder wiederkehrende Verletzungsquellen (z.B. zu enges Schuhwerk) oft zu spät wahr. Zusätzlich haben Diabetiker oft eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, die ursächlich ist für eine Minderversorgung des Wundareals mit Nährstoffen und vor allem Sauerstoff, so dass eine normale Wundheilung nicht

stattfinden kann. Es entwickelt sich eine chronische Wunde, das sog. diabetische Fußsyndrom.

Auch postoperativ (nach chirurgischen Eingriffen) können chronische Wunden in stark beanspruchten Körperregionen, z.B. im Brustbereich nach Eröffnung des Brustbeins (Sternum) für eine Herzoperation, entstehen. Die Sternumwunde unterliegt einem ständigen Zugstimulus, der eine gezielte Wundheilung und eine Ausbildung notwendiger neuer Gewebestrukturen nach der chirurgischen Durchtrennung erschwert. Auch in postoperativen Wunden kann der Blutfluss zunächst nicht ausreichend sein. Zusammen mit der Dauerbelastung kann dies gerade bei Patienten, die zusätzlich ein Risiko für eine Wundheilungsstörung wie Diabetes mellitus, Übergewicht, lange Operationszeiten oder Abwehrschwäche haben, eine chronische Wunde entstehen.

Zusätzlich sind chronische Wunden sehr häufig mit Bakterien, die schlimmstenfalls auch noch widerstandsfähig (resistent) gegen Antibiotika sind, infiziert. Dadurch verzögert sich die Wundheilung weiter.



PD Dr. med. Markus J. Barten

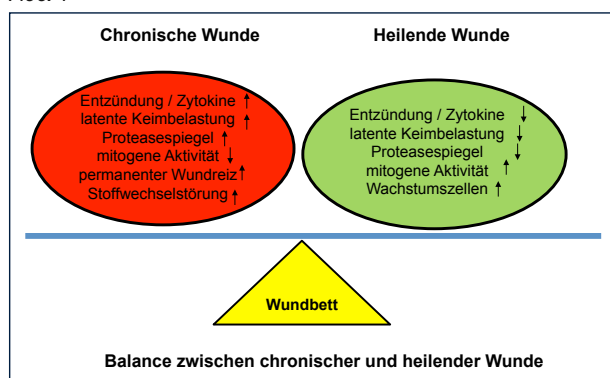
Wundtherapie

Die klassische Wundreinigung (Debridement) wird durchgeführt durch regelmäßiges chirurgisches Anfrischen des Wundgrundes nach Entfernen des abgestorbenen Materials, gefolgt von bakteriziden Verbänden oder einer Vakuumtherapie bei tiefen Wunden. Neuere Techniken zur Wundtherapie sind der Einsatz von (bio-)mechanischen Methoden wie Biodebridement unter Einsatz von Larventherapie oder die Anwendung der Plasmatherapie, insbesondere der Kaltplasmatherapie.



Dr. rer. nat. Bernd Stratmann

Abb. 1



Technik der Kaltplasmatherapie

Plasma mit einer Temperatur von ca. 70 Grad Celsius ist in der Medizin schon seit Jahren im Einsatz und findet Anwendung z.B. bei der endoskopischen Versorgung von Blutungen durch Hitzeokoagulation.

Abb. 2



©Armin Kühn, HDZ NRW

Dagegen ist die Kaltplasmatherapie eine vergleichsweise neue Methode. Dabei wird physikalisches Plasma durch elektrische Anregung von Edelgasen (z.B. Argon) gewonnen. Dieses bezeichnet man als vierten Element-Aggregatzustand. Die größte Herausforderung stellt dabei die Temperaturreduktion des heißen Plasmas zur Erzeugung des sog. „kalten Plasmas“ dar, damit eine direkte Anwendung auf der Körperoberfläche möglich wird. Das Edelgas Argon wird durch ein elektromagnetisches Feld aktiviert. Durch den speziellen apparativen Aufbau des Plasmajets gelingt dann die Abkühlung des Plasmas, so dass der Plasmastift ein handwarmes Plasma erzeugt (Abb. 2).

Nach dem Aufstecken des sterilisierbaren Abstandshalters wird der Plasmastift senkrecht in einer gleichmäßigen Geschwindigkeit von etwa 5 mm/s über das betroffene Wundareal geführt. Die Wunde wird während der ca. 1 bis 10 Minuten dauernden Prozedur mäanderförmig mit dem Plasmastrahl behandelt.

Ist die Wirkungsweise zwar noch nicht vollständig verstanden, so hat sich aber dieses Verfahren bereits in vielen Anwendungen als antibakteriell und wundheilungsfördernd herausgestellt. Die antibakterielle Wirkung scheint auf der Bildung von bakterienwandschädigenden Sauerstoffradikalen zu beruhen. Diese sind auch gegen multiresistente Keime (Viren, Bakterien und Pilze) wirksam. Die mechanische Anregung des Wundgrundes und der Wundränder induziert offensichtlich Zellwachstum und damit Wundheilung. Derzeit existieren keine Hinweise auf Tumorentstehung durch unkontrolliertes Zellwachstum nach Kaltplasmatherapie.

Der kINPen® MED (Fa. neoplas tools GmbH) ist weltweit der erste CE-zertifizierte Plasmajet, der

die Zulassung als Medizinprodukt (Klasse IIa) besitzt. Das Edelgas Argon garantiert eine immer gleiche, stabile Atmosphäre rund um den erzeugten Plasmastrahl und somit eine hohe, konstante Qualität der bei der Wundheilung wirksamen reaktiven Spezies. Eine besondere Tiefenwirkung wird beim kINPen® MED durch das Jet-

Verfahren erreicht (Abb. 3). Durch das Jet-Verfahren wird das therapeutisch wirksame Kaltplasma berührungslos und schmerzfrei für den Patienten appliziert. Es wird gleichmäßig und flächig verteilt und dringt gut in Wundhöhlen und Haarfollikel ein. Die mobile Einheit des kINPen® MED erlaubt den flexiblen Einsatz am Bett des Patienten oder sogar im Operationssaal. Die Handhabung ist einfach und schnell erlernbar.

Erfahrung mit der Kaltplasmatherapie

Die Art und Dauer der Plasmatherapie richtet sich nach den jeweiligen Wundverhältnissen. Gerade bei stark nekrotischen und entzündeten Wunden ist die Plasmatherapie anfänglich zusätzlich zu dem notwendigen chirurgischen Wunddebridement und der begleitenden lokalen oder systemischen medikamentösen Therapie anzuwenden.

Zahlreiche wissenschaftliche Studien über kaltes Plasma sowohl in Zellkulturen als auch im TiermodeLL sowie zahlreiche Fallbeispiele am Patienten haben eine starke antibakterielle, antientzündliche und wundheilungsfördernde Wirkung gezeigt. Limitierend in der Aussagekraft sind hier noch die kleinen Patientenzahlen, die keine objektive Effektbeurteilung über die Plasmatherapie erlauben. Daher sind plazebokontrollierte, randomisierte und wenigstens patientenverblindete Studien wichtig, um generalisierbare Daten zu erzielen.

Aufgrund der ersten fallbezogenen Erfahrungen wird derzeit in einer Studie am Herz und Diabeteszentrum NRW in Bad Oeynhausen in Kooperation mit dem Herz und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommern die Kaltplasmatherapie (kINPen® MED) bei Patienten mit chronischen Fußwunden untersucht. Dabei erhält die Studiengruppe zusätzlich zu einer Standard-Verbandstherapie auch Kaltplasma im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit alleiniger Standard-Verbandstherapie. Ergebnisse werden in der ersten Jahreshälfte 2018 erwartet.

In der Herzchirurgie am Universitären Herzzentrum in Hamburg gab es ein ausgeprägtes Fallbeispiel einer postoperativen Sternumwunde. Der Patient entwickelte nach Einsatz eines links ventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD) einen tiefen Abszess im unteren Bereich des Sternums (Abb. 4). Nach initialer chirurgischer Spaltung und wochenlanger stationärer Vakuumtherapie, entschlossen wir uns zur Anwendung von Kaltplasma (kINPen® MED) anstatt der Vakuumtherapie. Schon nach einigen Anwendungen war die Wunde keimfrei und der Patient konnte ambulant behandelt werden. Nach zunächst täglichen Anwendungen konnte im Verlauf der Abstand auf drei- bzw. zweimal wöchentlich ausgedehnt werden (Abb. 4). Drei Monate nach Beginn der Kaltplasmatherapie war der Patient wieder berufstätig.

In der Herzchirurgie sind Patienten mit einem LVAD besonders gefährdet, an der Austrittsstelle der Antriebsline des LVAD durch den ständigen Kontakt mit der Außenwelt eine chronische Entzündung zu entwickeln. Daher müssen regelmäßige

Abb. 3

Atmosphärendruck-Plasmajet
kINPen MED® – neoplas tools GmbH



Tabelle 1

Therapeutische Anwendungen von Kaltplasma			
Chronische, infizierte Wunden	Erregerbedingte Hauterkrankungen	Postoperative Behandlung	Hautantiseptik
Ulcus cruris	Ekzem	Chirurgische traumatische Wunden	MRSA* Sanierung
Diabetisches Fußsyndrom	Akne vulgaris / Follikulitis	Narben (Keloid)	
Dekubitalgeschwüre	Tinea Pedis (Fußpilz)		
Postoperative chirurgische Wunden	aktinische Keratosen		
	Herpesviren		

*MRSA, Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

sterile Verbände an dieser Stelle erfolgen, um eine mitunter lebensbedrohliche aufsteigende Entzündung entlang der Antriebsline in den Brustkorb zu verhindern. Kommt es dennoch zu einer chronischen Entzündung bei diesen Patienten, dann kann diese durch eine alleinige Plasmatherapie oder in Kombination mit Antibiotika bei Keimnachweis (wie oben beschrieben), sehr schnell erfolgreich behandelt werden.

In Hamburg wurde die Kaltplasmatherapie auch erfolgreich bei Patienten nach Herztransplantation eingesetzt, die eine schmerzhaft Infektion mit Herpesviren (z.B. Bläschen an den Lippen oder Gürtelrose) erleiden. Neben der schnellen Wirksamkeit, berichten die Patienten über rasche Schmerzdämpfung und Reduktion des Juckreizes.

Sowohl in Bad Oeynhausen als auch in Hamburg haben wir bisher keine Nebenwirkungen der Kaltplasmatherapie feststellen können. Aufgrund der nicht-invasiven, schmerzfreien und berührunglosen Anwendung besitzt die Kaltplasmatherapie mit dem kINPen® MED eine große Akzeptanz bei den Patienten.

Derzeit wird in vielen anderen klinischen Einsatzgebieten die Effektivität von Kaltplasma getestet (Tabelle 1). Neuste Fallbeschreibungen aus der Dermatologie berichten über eine erfolgreiche Be-

handlung von Patienten mit akinetischer Keratose, einer Hauterkrankung, die in das bösartige Plattenepithelkarzinom entarten kann. Auch neue Studien an bösartigen Tumorzelllinien wie Lungenkrebszellen, zeigen einen Antitumoreffekt von Kaltplasma. Hier bedarf es aber randomisierter Studien an Krebspatienten, um den Antitumoreffekt von Kaltplasma zu sichern.

Schlussfolgerung

Trotz aller Fortschritte in der modernen Medizin stellt die Versorgung chronischer, nicht-heilender Wunden eine große Herausforderung für den behandelnden Mediziner bzw. den Wundtherapeuten dar. Eine schnell wirksame und patientengerechte Wundtherapie muss gewährleistet sein. Ein neuer, innovativer Therapieansatz ist die Kaltplasmatechnik. Das rein physikalische Therapieprinzip hat sich in der klinischen Praxis als sinnvolle Ergänzung zur Standardwundversorgung bewiesen. Das Zusammenspiel aus mechanischer Wundstimulation und antibakterieller Wirkung aktiviert chronische Wunden und kann somit die Wundheilung induzieren. Dabei hat das Kaltplasma eine sehr gute Verträglichkeit ohne Nebenwirkungen oder Resistenzbildungen. Dank der schnellen Wirkung und der empirischen Behandlungserfolge besitzt die Kaltplasmatherapie das Potential, eine bedeutende Rolle in der chronischen Wundversorgung zu erlangen.

Referenzen

- Günther, C.I. and Machens, H.G. (2014) Med. 4, 9-12.
 Werdin, F. (2009) ePlasty 9, e19.
 Weltmann, K.-D. (2009) Plasma Phys. 49, 631-640
 Haertel, B. (2014) Biomol Ther 22, 477-490
 Hilker, L. (2017) Eur J Cardiothorac Surg 51, 186-187
 Friedman P.C. (2017) J Am Acad Dermatol. 76, 349-350
 Karki S.B. (2017) Biomed Res Int. Epub 2017 Jan 24.

Informationen

■ **Dr. rer. nat. Bernd Stratmann**
 Herz- & Diabeteszentrum NRW,
 Ruhr-Universität Bochum, For-
 schungsleitung Diabeteszentrum,
 Georgstr. 11, 32545 Bad Oeynhausen;
 Tel +49 (0) 5731/97-0 Zentrale
 www.hdz-nrw.de

■ **Privatdozent Dr. med. Markus Johannes Barten**
 Universitäres Herzzentrum Hamburg,
 Klinik und Poliklinik für Herz- und
 Gefäßchirurgie, Martinistrasse 52,
 20246 Hamburg; Kontakt:
 Tel.: (040) 7410-0 Zentrale
 www.uke.de

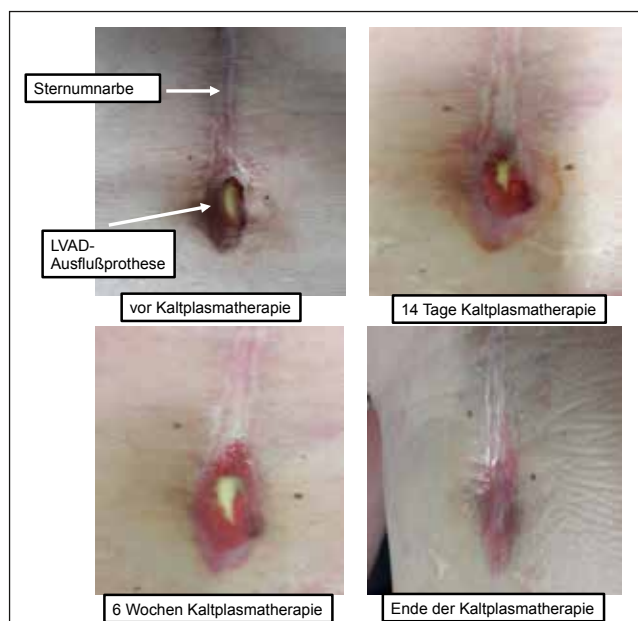
■ **Leibniz-Institut für Plasma-
 forschung und Technologie e.V.
 (INP Greifswald)**
 Felix-Hausdorff-Str. 2
 17489 Greifswald
 Tel: +49 3834 554 300
 Fax: +49 3834 554 301
 www.leibniz-inp.de

■ **neoplas tools GmbH**
 Walther-Rathenau-Str. 49a
 17489 Greifswald
 Tel: +49 3834 515 211
 Fax: +49 3834 515 209
 info@neoplas-tools.eu

Die neoplas tools GmbH ist Pionier in der Kaltplasma-Medizin. Sie ist der weltweit erste Hersteller eines CE-zugelassenen Kaltplasma-Jets für die Medizin. Das Unternehmen ist eine Ausgründung des Leibniz-Instituts für Plasmaforschung und Technologie e. V. (INP) in Greifswald, der europaweit größten außeruniversitären Forschungseinrichtung zu Niedertemperatur-Plasmen.



Abb. 4



Das trockene Auge – eine Übersicht

Das trockene Auge (Keratokonjunktivitis sicca) stellt eine multifaktorielle Erkrankung des Tränenfilms und der Augenoberfläche (Lider, Bindehaut, Hornhaut, Lidanhangsdrüsen, Tränendrüsen, Innervation) dar, die mit Tränenfilminstabilität und Entzündung einhergeht. Das trockene Auge, an dem zwischen 10-30 Prozent der Menschen leiden, beeinträchtigt nicht nur das Sehen, sondern auch die Lebensqualität.

Ursache und Klassifikation des trockenen Auges

Das trockene Auge wird in drei Gruppen eingeteilt.

- 1) Die hyposekretorische Form, bedingt durch verminderte Tränenproduktion.
- 2) Die hyperevaporative Form, bedingt durch vermehrte Verdunstung des Tränenfilms.
- 3) Die gemischte Form, die aus beiden genannten Störungen besteht und die häufigste Form darstellt.

Die hyposekretorische Form kann im Rahmen eines Sjögren-Syndroms (primär oder sekundär) auftreten. Das primäre Sjögren-Syndrom ist eine chronische entzündliche Autoimmunerkrankung, die sich durch Befall der Tränen- und Speicheldrüsen sowie möglicherweise auch anderer Organe wie z.B. der Gelenke (Arthritis) auszeichnet. Das sekundäre Sjögren-Syndrom kommt im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen vor. Zu solchen Erkrankungen zählen die rheumatoide Arthritis, der systemische Lupus erythematoses, die systemische Sklerose, die granulomatöse Polyangiitis (früher Wegener'sche-Granulomatose genannt), die Polyarteriitis nodosa, Mischkollagenosen und die primäre biliäre Cholangitis.

Die hyposekretorische Form kann durch eine altersbedingte Fibrose und Atrophie der Tränendrüse bedingt sein, oder es liegt eine sekundäre Tränendrüsenkrankung im Rahmen von Erkrankungen wie der Sarkoidose, einem Lymphom, einer AIDS-Infektion oder (als schwerste Form des trockenen Auges) einer Graft-versus-Host-Erkrankung (meistens nach Stammzelltransplantation) vor. Auch eine gestörte sensible Innervation der Augenoberfläche nach Hornhautentzündung durch Herpesviren, nach operativen Eingriffen (Katarakt-Operation oder refraktive Chirurgie) sowie bei Zuckerkrankheit können zu dieser Form des trockenen Auges führen. Schließlich findet sich diese Form auch nach einer Fazialisparese, und auch zahlreiche systemische Medikamente (Antihistaminika, Betablocker und Diuretika) sind als Auslöser beschrieben.

Die hyperevaporative Form wird durch Liderkrankungen ausgelöst und findet sich bei allergi-

schen Erkrankungen (Pollen, Milben, Konservierungsmittel und zahlreiche andere Auslöser) oder im Rahmen eines Vitamin A Mangels.

Die häufigste Ursache der hyperevaporativen Form stellen Liderkrankungen dar, die dann zu einer Meibom-Drüsen-Dysfunktion führen. Dies kann ohne weitere Erkrankungen erfolgen, aber nicht selten lassen sich Hauterkrankungen wie eine Rosazea, ein atopisches Ekzem (Neurodermitis), eine Psoriasis oder ein seborrhoisches Ekzem nachweisen.

Die Rosazea ist eine chronische entzündliche Hauterkrankung infolge einer neurovaskulären Fehlregulation, höchstwahrscheinlich auf dem Boden einer genetischen Veranlagung. Durch äußere Auslösefaktoren (Trigger), wie Hitze/Kälte, UV-Strahlung, Stress, Alkohol, scharfes Essen, Kosmetika, kommt es zu einer gestörten Interaktion zwischen Nerven- und Abwehrsystem, was beim Patienten typischerweise zu einer Gesichtsrötung führt. Darüber hinaus scheinen Demodex-Milben eine Triggerrolle zu spielen, da sie in erhöhter Dichte auf der Haut bei Rosazea-Patienten nachweisbar sind und unter erfolgreicher Therapie verschwinden.

Die gemischte Form findet man nicht selten nach dem Tragen von Kontaktlinsen. Chronische Bindehautentzündungen führen zur Verstopfung der Tränendrüsen- und Meibomdrüsengänge und dadurch zu einer verminderten Tränenproduktion und Tränenfilminstabilität.

Klinik

Die subjektiven Beschwerden des trockenen Auges sind oft eher unspezifisch. Patienten klagen über Augenrötung, Fremdkörpergefühl, stechende Schmerzen, Brennen, Druckgefühl, leichten Juckreiz und erhöhte Lichtempfindlichkeit. Nicht selten wird auch berichtet, dass die Augen vermehrt tränen, was einem Reflex der Tränendrüse auf Signale des Gehirns entspricht und als überaus störend empfunden wird. Das trockene Auge wird als „müde und empfindlich“ bezeichnet. Typisch sind Tagesschwankungen und eine Verschlechterung der Beschwerden durch äußere Faktoren wie Lufttrocken-



Dr. med. Bianka
Sobolewska



Prof. Dr. med. Manfred
Zierhut

heit, Klimaanlage, Heizung, staubige Luft, Rauch und Wind. Des Weiteren wird über vorübergehendes verschwommenes Sehen, besonders beim Lesen und bei Bildschirmarbeit, berichtet, welches sich oft nach vermehrtem Blinzeln oder Schließen der Augen bessert. Ein schweres trockenes Auge kann oft auch Kopfschmerzen auslösen.

Diagnostik

Die Diagnostik des trockenen Auges umfasst zumindest eine ausführliche und gezielte Anamnese, die Bestimmung der Sehschärfe, eine Inspektion der Gesichtshaut, eine Untersuchung des vorderen Augenabschnittes und einen Schirmertest.

Bei der Augenanamnese sollte man sich nach allen oben beschriebenen Beschwerden erkundigen, und dann auch gezielt nach dem Tragen von Kontaktlinsen, nach früheren Entzündungen (Gers-tenkorn, Hagelkorn, chronische Bindehautentzündung, Hornhautentzündung) und möglichen Operationen (Katarakt-Operation, refraktive Chirurgie) sowie Verletzungen fragen. Das Ausmaß der subjektiven Beschwerden kann auch mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben werden, wie z.B. dem OSDI – Ocular Surface Disease Index). Darüber hinaus darf die Frage nach Mundtrockenheit nicht fehlen, die neben dem trockenen Auge das Sjögren-Syndrom charakterisiert.

Bei der Allgemeinanamnese sollte man sich vor allem nach Hauterkrankungen (Rosazea, Neuroder-mitis) und rheumatologischen Erkrankungen bzw. Autoimmunerkrankungen erkundigen.

Bei der Inspektion der Gesichtshaut sollte auf Gefäßerweiterungen (Teleangiektasien), Pusteln und Papeln, die auf das Vorliegen einer Rosazea hinweisen, geachtet werden.

Bei der Untersuchung des vorderen Augenabschnittes werden die Lider, die Bindehaut und die Hornhaut beurteilt. Ohne Spaltlampe können bereits die Lidschlagfrequenz, die Lidstellung und eine evtl. Bindehautrötung sowie mögliche Bindehautvernarbungen beurteilt werden. Im Falle einer Fornixverkürzung (Verkürzung der Bindehaut-Umschlagsfalte) und von Symblephara (Bindehautverklebungen zwischen Lid und Augapfel) sollte ein okuläres Pemphigoid ausgeschlossen werden, was mittels Bindehaut-Biopsie erfolgt. Des Weiteren werden die Lider auf Verdickungen und Unregelmäßigkeiten der Lidkante inspiziert. Bei einer Rosazea ist meistens eine vermehrte Gefäßzeichnung der Lider zu sehen. Anschließend sollte die Qualität des exprimierten Meibom-Drüsen-Sekrets begutachtet werden. Bei der Hornhautuntersuchung wird auf Trübungen und neu gebildete Gefäße geachtet. Danach können mögliche Oberflächendefekte der Hornhaut mittels Fluoreszeinfärbung geprüft werden. Sehr wichtig ist es dann, nach Fluoreszeingabe die Tränenfilmstabilität durch die Tränenfilmaufrisszeit zu beurteilen. Nach einem kompletten Lidschlag werden die Sekunden bis zum ersten Aufreißen des Tränenfilms gezählt. Eine Tränenfilmaufrisszeit von unter 10 Sekunden spricht für eine

Tränenfilmstabilität, d.h. die äußere Lipidschicht, gebildet in den Meibomschen Drüsen, ist nicht ausreichend vorhanden. Das Ausmaß der Tränensekretion kann mittels Schirmer-Test geprüft werden. Hierzu wird ein 5 mm breiter und 35 mm langer Filterpapierstreifen verwendet, welcher im Bereich des äußeren Unterlides in den Bindehautsack platziert wird. Nach 5 Minuten wird die Befeuchtung des Filterpapierstreifens abgelesen, Werte unter 5mm deuten auf eine verminderte Tränensekretion hin.

Bei pathologischem Schirmer-Test und unklarer Augen- und/oder Mundtrockenheit seit mindestens 3 Monaten sollte eine Autoantikörper-Untersuchung (Anti-Ro/SSA) und Anti-La/SSB) durchgeführt werden, um eine eventuelle Assoziation zwischen den o.g. Beschwerden und Sjögren-Syndrom nachzuweisen.

Therapie

Die Therapie des trockenen Auges richtet sich nach dem Schweregrad der subjektiven Beschwerden und nach dem objektiven Befund, den man bei der Untersuchung von Lidrand, Bindehaut, Fluoreszeinfärbung der Hornhaut, Tränenaufriszeit sowie Schirmer-Test einstuft. Nicht selten divergieren objektiver und subjektiver Befund, besonders, wenn es durch äußere Faktoren schnell zu einem Zusammenbruch des Tränenfilms kommt, der sich in der Ruhephase recht schnell wieder regeneriert.

Die Basisbehandlung besteht aus der Gabe von Tränenersatzmitteln (Anwendungsfrequenz je nach Schweregrad der Symptome) und Lidrandhygiene (1-2x/Tag, abhängig vom Ausmaß der Lidrandproblematik).

1. Tränenersatzmittel

Bei trockenem Auge sollten am besten konservierungsmittelfreie Trännersatzmittel angewendet werden, da es sich um eine langfristige Therapie handelt. Derzeit gibt es eine große Auswahl an solchen Trännersatzmitteln. Hier unterscheidet man zwischen leicht-, mittel- und hochviskösen sowie lipidhaltigen Präparaten. Bei schweren trockenen Augen sollte die Therapie unbedingt auch hochvisköse und lipidhaltige Trännersatzmittel beinhalten. Darüber hinaus sind Trännersatzmittel mit höherer Viskosität bei Patienten mit persistierenden Beschwerden zu empfehlen. Oft bringen insbesondere lipidhaltige Präparate eine gute Besserung der Beschwerden, da sie recht lange auf dem Auge ver-



Hagelkörner weisen auf eine Lidrandentzündung hin



Als Zeichen der Lidrandbeteiligung findet sich häufig eine Schaumbildung auf den Lidrändern.

Pressemitteilung

Neuer Therapieansatz

Ikervis® ist indiziert für die Behandlung schwerer Keratitis bei Erwachsenen mit trockenen Augen, bei denen trotz Behandlung mit Tränenersatzmitteln keine Besserung eingetreten ist.

Die Augentropfen enthalten den Wirkstoff Ciclosporin, ein Immunsuppressivum, das unter anderem in der Ophthalmologie eingesetzt wird. Ciclosporin blockiert die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen und übt eine entzündungshemmende Wirkung auf die Zellen der Augenoberfläche aus.

Die entzündungshemmende Wirkung von Ciclosporin ist schon lange bekannt.

Die neue Formulierung führt zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Augenoberfläche und ist ein, vielversprechender Therapieansatz.

BR

bleiben. Hier ist es jedoch wichtig, den Patienten über kurzfristiges Verschwommensehen nach Gabe von diesen gelartigen Ersatzstoffen aufzuklären, und ggf. ein leicht-visköses (dünnflüssiges) Präparat für solche Tätigkeiten anzuraten, die ein zügiges „klares“ Sehen erfordern. Daher spielt die Auswahl des Präparates eine sehr wichtige Rolle.

Neben der Wahl des Präparates ist Häufigkeit und Regelmäßigkeit der Tränenersatzmittel-Gabe von Relevanz. Hier kann die Therapie mit Tränenersatzmitteln nach folgendem Schema empfohlen werden:

Zu Beginn stündliche Gabe für mindestens 4 Wochen, dann langsames Ausschleichen je nach Beschwerden und Befund, bis die optimale Frequenz der Tränenersatzmittel erreicht ist. Dieser Punkt ist im optimalen Fall erreicht, wenn der Patient über keine Probleme mehr berichtet. Die Basistherapie muss an jeden Patienten individuell angepasst werden.

2. Lidrandhygiene (bei Lidrandentzündung)

Zunächst sollte eine warme Kompresse von ca. 45° für ca. 5-10 Minuten auf die geschlossenen Augen gelegt werden, um die Verflüssigung der Meibomfette zu gewährleisten, die bei der o.g. Temperatur schmelzen. Alternativ können eine Rotlichtlampe (besonders wirksam beim Vorliegen von Gerstenkörnern oder Hagelkörnern), oder bei schwerem Lidbefall spezielle Augenmasken verwendet werden. Anschließend sollte eine Lidreinigung und Lidmassage mit befeuchteten Wattestäbchen, ggf. mit Reinigungsflüssigkeit getränkten Wattepad, erfolgen.

3. Antientzündliche Therapie

a. Antibiotika-Augentropfen (AT) oder Augensalben (AS) (bei Lidrandentzündung)

Topische Antibiotika, wie z.B. Azithromycin AT oder Oxytetracyclin AS (mit oder ohne Kortikosteroide) stellen eine effektive Therapie bei Lidrandentzündungen dar, wenn die Lidrandhygiene nicht ausreichend wirksam ist.

b. Kortikosteroid-Augentropfen

Kortikosteroid AT oder AS sollten aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums (Augeninnendruckanstieg, Linsentrübung) nur kurzfristig (für z.B. 4 Wochen) angewendet werden, z.B. bei einer nicht bakteriellen Hornhautentzündung im Rahmen einer Lidrandentzündung.

c. Ciclosporin AT

Für Patienten mit schwerer Keratitis bei trockenem Auge, bei denen trotz häufigem Einsatz von Tränenersatzmitteln keine entscheidende Besserung der Problematik eingetreten ist, stehen Cyclosporin-A AT (Ikervis® 1 mal/Tag) zur Verfügung. Sie führen zu einer Reduktion von Entzündungszellen im Bereich der Tränendrüse und dem Lid, sollten dann aber unbedingt zusätzlich zu den bis-

herigen Tränenersatzmitteln eingesetzt werden, und zeigen nach ca. 2 Monaten eine erste Wirkung. Nicht selten lässt sich dann die Frequenz der bisherigen Tränenersatzmittel senken.

d. Systemische antientzündliche Therapie (bei Lidrandentzündung)

Hierzu gehört Doxycyclin (Dosierung entweder 50-100mg 1-2x/d, oder 40mg (Oracea, 30mg Doxycyclin mit schneller und 10mg mit verzögerter Freisetzung) und Azithromycin. Diese Medikamente sind besonders bei Lidrandentzündungen im Rahmen einer Rosazea geeignet, wenn die lokale Behandlung keinen Erfolg gebracht hat. Die Therapie-dauer sollte jedoch mindestens 6 Monate betragen.

4. Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren scheinen eine antientzündliche Wirkung zu haben, so dass sie als Therapieergänzung bei trockenem Auge eingesetzt werden können. Dazu wird z.B. eine Fischmahlzeit ein bis zwei Mal pro Woche empfohlen (250-500mg Omega-3-Fettsäure pro Fischverzehr).

5. Punktum plugs

Bei schweren hyposekretorischen trockenen Augen wie beim Sjögren-Syndrom können Punktum plugs zusätzlich zur antientzündlichen Therapie in Betracht gezogen werden. Hierzu kann zunächst ein temporärer Verschluss der Tränenpünktchen (absorbierbare Punktum plugs für ca. 3 Monate) angelegt werden. Zur Verwendung stehen aber auch dauerhafte Punktum plugs. Es kommt gelegentlich zur Verlagerung der Plugs in die Tränenwege. Daher soll die Indikation für dauerhafte Punktum plugs sorgfältig gestellt und überprüft werden.

6. Andere Therapieansätze

Bei therapierefraktärer Oberflächenschädigung kann eine Verbandskontakt- bzw. Sklerallinse in Frage kommen. Im Falle eines therapieresistenten Hornhautgeschwürs oder eines Hornhautgeschwürs mit Perforationsgefahr kommt eine Amnionmembranaufnähe in Frage, eventuell sogar eine Keratoplastik.

Fazit

Das trockene Auge ist eine chronische Erkrankung. Deshalb sollte der Patient über die typischen Tagesschwankungen der subjektiven Beschwerden infolge äußerer Risikofaktoren (Klimaanlage, reduzierte Luftfeuchtigkeit in beheizten Räumen, Bildschirmarbeit, Zigarettenrauch etc.) ausführlich informiert werden. Das Ziel der Therapie des trockenen Auges ist die Beschwerdefreiheit. Ein gutes Verständnis der Klinik des trockenen Auges trägt zu einem schnelleren und dauerhaften Erfolg und zur höheren Patientenzufriedenheit bei.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Bianka Sobolewska
Prof. Dr. med. Manfred Zierhut
Universitätsklinikum Tübingen
Universitäts-Augenklinik
Elfriede-Aulhorn-Straße 7
72076 Tübingen

■ Weitere Informationen
Santen GmbH
Erika-Mann-Straße 21
D-80636 München
Phone +49 89 84 80 -0
www.santen.com
mail@santen.de



Broschüre

Veroval® SELBST-TEST



Wissen statt warten. Schnell und zuverlässig.

In Ihrer
Apotheke

14 medizinische Selbst-Tests für zu Hause. Veroval Selbst-Tests von HARTMANN basieren auf modernen diagnostischen Testverfahren. Sie sind einfach anzuwenden, liefern innerhalb von Minuten zuverlässige Ergebnisse und geben wertvolle erste Antworten auf viele wichtige Gesundheitsfragen.

- **Akute Beschwerden:** Harnwegsentzündung, Eisenmangel, Helfen Antibiotika?
- **Intoleranz/Allergien:** Gluten-Intoleranz, Allergie-Erkennung
- **Prävention:** Cholesterin, Darm-Vorsorge, Magen-Vorsorge
- **Familienplanung:** Schwangerschaft, Zeugungsfähigkeit, Chlamydien, Vaginale Infektionsvorsorge
- **Alkohol/Drogen:** Alkohol, Drogen

www.veroval.de

HARTMANN



10. Symposium Lunge



COPD und Lungenemphysem

**Leben mit Atemwegserkrankungen
Symptome, Ursachen, Diagnostik und
Therapieoptionen**

Am Samstag, 02. September 2017

9:00 bis 17:00 Uhr

**Auf dem Gelände des
Westfälischen Industriemuseum
Henrichshütte - Gebläsehalle
Werksstrasse 31-33
45527 Hattingen/NRW**

Eintritt frei!

**Ein Symposium für alle Atemwegs- und
Lungenerkrankte, deren Angehörige,
Ärzte und Fachpersonal**

www.lungenemphysem-copd.de

Veranstalter:



Mitveranstalter:

